UNIVERSITÉ PARIS-SUD
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

153

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

MIMOUN Marc, Sylvain
Né le 5 Janvier 1946, à Tunis (Tunisie).

Présentée et soutenue publiquement le 1975

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES CONCERNANT LE TRAITEMENT DES STÉRILITÉS ANOVULATOIRES OU PAR INSUFFISANCE DU CORPS JAUNE PAR UNE SÉQUENCE COMBINANT CLOMID + ETHINYL-OESTRADIOL.

Président : Mr. J.-P. ETIENNE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1975

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MIMOUN Marc, Sylvain

Né le 5 Janvier 1946, à Tunis (Tunisie).

Présentée et soutenue publiquement le

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES CONCERNANT LE TRAITEMENT DES STÉRILITÉS ANOVULATOIRES OU PAR INSUFFISANCE DU CORPS JAUNE PAR UNE SÉQUENCE COMBINANT CLOMID + ETHINYL-OESTRADIOL.

Président : Mr. J.-P. ETIENNE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS (6e)

1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Jean LEVY

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Gynécologue-accoucheur des Hôpitaux

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma respectueuse
gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean COHEN

Ancien Chef de Clinique Gynécologique à la Faculté

qui m'a inspiré ce travail, guidé et aidé de ses conseils.

Avec mes remerciements et ma profonde reconnaissance.

A mes Professeurs

du Centre Hospitalier Universitaire Bicêtre

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548126_0033

A mes Parents,

A mes Amis.

R E S U L T A T S P R E L I M I N A I R E S

CONCERNANT LE TRAITEMENT DES STERILITES ANOVULATOIRES OU PAR INSUFFISANCE DU CORPS JAUNE PAR UNE SEQUENCE COMBINANT CLOMID + ETHINYL OESTRADIOL

P L A N

I - INTRODUCTION.

II -

A)- HISTORIQUE SUR LA DECOUVERTE DU CLOMID.

a)- Mode d'action du Clomid.
b)- Résultats du Clomid utilisé isolément.
c)- Discordance entre le taux d'ovulation et le nombre de grossesses induites sous Clomid.

B)- POURQUOI ASSOCIER LES OESTROGENES ?

1)- Tentatives autres que les oestrogènes.

a)- Clomid + H C G (Geller et Sholler).
b)- Clomid + P M S (Koshima - Palmer).

2)- Pourquoi les oestrogènes ?

a)- La glaire.
b)- Action au niveau hypothalamo-hypophysaire.

3)- Quels oestrogènes ?

a)- Prémarine.
b)- Equigyne.
c)- Quinestrol.
d)- Ethinyl Oestradiol.

III - MATERIEL ET METHODES.

IV - RESULTATS.

V - DISCUSSION.

VI - CONCLUSION.

- I -

INTRODUCTION

Les stérilités anovulatoires constituent une part importante des stérilités involontaires de la femme. Leur traitement a été bouleversé par les inducteurs de l'ovulation :

- Cylofénil,
- Clomid,
- H M G.

Parmi ceux-ci, le Clomid représente le produit le plus actif et le moins dangereux ; mais son action est limitée, dans les cas d'utilisation isolée, par :

- l'action défavorable de la glaire cervicale ;
- l'action sur la courbe thermique qui empêche souvent de reconnaître précisément le jour de l'ovulation.

Dans le but de pallier à ces deux inconvénients, nous avons tenté une séquence combinant Clomid + Ethinyl Oestradiol.

Nous apportons ici les premiers résultats, qui sont encourageants.

- II -

L E C L O M I D

A)- HISTORIQUE SUR LA DECOUVERTE DU CLOMID.

1)- MODE D'ACTION DU CLOMID.

Le Clomid est une substance chimique capable de provoquer une ovulation chez les malades aménorrhéiques ou dont les cycles offrent tous les critères de l'anovulation.

Bien que le mode d'action du citrate de clomifène reste encore inconnu, on tend actuellement à admettre (Mauvais-Jarvis et Ghissia J.P.) que cette drogue agit en provoquant une décharge de gonadotrophines urinaires totales, de la L H urinaire et, plus récemment, de la L H et la F S H plasmatiques dosées par la méthode radio-immunologique.

Le point d'impact du clomifène se situerait au niveau hypothalamique, où la drogue, par ses effets anti-oestrogéniques, lèverait l'inhibition éventuellement entretenue par une sécrétion continue, non cyclique, d'oestrogènes, comme cela se rencontre volontiers chez les femmes présentant des cycles anovulaires et des ovaires polykystiques.

On a, par ailleurs, émis l'hypothèse que le Clomid agirait, dans d'autres cas, en stimulant, grâce à son activité oestrogène faible, les structures hypothalamiques responsables de la sécrétion et/ou de la libération des gonadotrophines stockées dans l'hypophyse, voire de l'état d'activation (ou d' inertie) des centres hypothalamiques qui commandent par voie hormonale (FSH et LH releasing factors) la libération des gonadotrophines pour l'hypophyse.

P. Franchimont a montré que, chez la femme, l'administration de Clomifène pendant une période d'au moins 6 jours,

provoque une libération de FSH et de LH par l'hypophyse. Le mode d'action de cette substance se situe au niveau de l'hypothalamus. Aussi, toutes lésions organiques de l'hypothalamus ne permettant pas au Clomifène de manifester ses effets, ce médicament peut agir par ses faibles propriétés oestrogéniques, mais plus vraisemblablement par son activité anti-oestrogénique (Roy et al.) qui lève l'inhibition exercée normalement par les oestrogènes sur la sécrétion des gonadotrophines au niveau de l'hypothalamus. Il en résulte une libération de FSH et de LH qui provoque la croissance folliculaire et la sécrétion d'oestrogènes par la thèque interne.

Les oestrogènes produits en quantité de plus en plus importante déclenchent la libération de LH lorsqu'ils atteignent le niveau efficace. Une ovulation peut alors avoir lieu et l'effet thérapeutique est obtenu.

Dans les cas d'aménorrhée, le Clomifène ne provoque habituellement pas de réponse gonadotrope, lorsqu'il existe une lésion organique hypothalamique et/ou hypophysaire et lorsque le taux des gonadotrophines sériques et des oestrogènes est bas.

On a vu plus haut que la LH stimulerait le développement des cellules thécales, tandis que FSH est responsable de la prolifération des cellules de la granulosa.

Il est donc permis de supposer (Geller, Sholler) que la décharge stimulinique entraînée par le Clomifène aboutit à augmenter le nombre des cellules de la granulosa et sans doute aussi des cellules thécales présentes au moment de la décharge ovulante de LH. Ces cellules thécales pourraient se trouver lutéinisées en même temps que les cellules de la granulosa (elles-mêmes présentes en plus grand nombre) au moment de cette décharge ovulante de LH.

Il y aurait, en tout état de cause, une masse cellulaire plus importante, capable de répondre ensuite à la stimulation gonadotrophique lors de l'épreuve dynamique, d'où sans doute l'augmentation quantitative de cette réponse.

2)- RESULTATS DU CLOMID UTILISE ISOLEMENT.

J. Belaisch a prescrit le Clomifène à 46 femmes en cure courte de 5 jours, à raison de 50 ou 100 mg/jour, et exceptionnellement 150 mg.

Sur 39 cas de stérilité primaire ou secondaire, on a obtenu 22 grossesses dont 4 fausses-couches, soit un pourcentage de 56 % avec 20 % de fausses-couches, c'est-à-dire un demi-succès. Les meilleurs résultats s'observent dans les cas d'insuffisance folliculo-lutéinique (6 grossesses + 1 fausse-couche sur 10 patientes) et progestéronique pure (7 grossesses + 1 fausse-couche sur 11 patientes).

Par contre, dans les insuffisances oestrogéniques isolées, les résultats sont moins bons (5 grossesses + 2 fausses-couches sur 17 patientes).

Par ailleurs, le taux de grossesses obtenu est plus élevé dans les stérilités secondaires que dans les primaires : 8 sur 10 dans les stérilités secondaires et 5 sur 10 dans les stérilités primaires.

Dans le Service d'Obstétrique et de Gynécologie de l'Hôpital Gouvernemental de Tel-Aviv, Caspie E. et Hirsch M. ont administré du citrate de Clomifène à 74 femmes avec stérilité ovulatoire de longue date, due à un déséquilibre de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, après avoir éliminé tous les autres états morbides susceptibles d'être la cause de la stérilité.

Les malades furent réparties en quatre groupes suivant le diagnostic : il y avait 33 cas d'insuffisance du corps jaune, 29 d'anovulation ou d'oligoménorrhée, 9 d'aménorrhée secondaire et 3 d'ovaires polykystiques. Chez 68 femmes, on a mis en évidence des oestrogènes endogènes ; ceux-ci étaient absents chez les 6 femmes restantes.

Les 74 femmes ont reçu 253 séries de Clomifène, moyennant 3,3 séries par malade. La dose journalière allait de 50 mg pendant 5 jours à 100 mg pendant 7 jours.

A la suite de ce traitement, 67 femmes (90 %) ont présenté au moins un cycle ovulatoire ; 70 % des cycles étaient apparemment ovulatoires ; 39 femmes (52 %) sont devenues enceintes. Chez les sujets où le taux d'oestrogènes endogènes était nul, aucune grossesse ne s'est produite.

C'est au sein du groupe de femmes avec anovulation ou oligoménorrhée que les résultats les meilleurs en terme de grossesse furent observés. Des 39 grossesses, une était tubaire, 7 se sont terminées par un avortement, 24 femmes ont accouché et 7 sont encore enceintes au moment de la rédaction du présent travail.

Une des 13 grossesses était gémellaire.

Malgré l'administration de progestérone à titre préventif, le taux des avortements était élevé. Malgré la sélection, faite avec soin, des cas à traiter, le taux des grossesses, quelque peu plus élevé que celui noté dans d'autres études, demeure inférieur aux taux d'ovulations observées. Cette différence est due, au moins en partie, à des cycles avec lutéinisation anovulatoire. Dans un certain nombre de pareils cas, la laparoscopie pratiquée durant la phase lutéinique d'un cycle où l'ovulation était évidente n'a pas mis en évidence de corps jaune au niveau des ovaires.

Bernard I. et Dutrey A. (Bordeaux) rapportent leur expérience du Clomifène dans les indications suivantes :

- Insuffisances lutéales isolées (27 cas) :
  89 % d'ovulations,
  25 % de grossesses.
- Spanioméhorrhées (16 cas) :
  86 % d'ovulations,
  66 % de grossesses.
- Aménorrhées (14 cas) :
  14 % d'ovulations,
  pas de grossesse.

Ils signalent l'efficacité du Clomifène dans les aménorrhées consécutives aux traitements par les contraceptifs oestro-progestatifs et dans certaines aménorrhées psychogènes.

Dans le cas particulier des dystrophies ovariennes genre syndrome de Stein-Leventhal (7 cas dont 3 appartenant au groupe des spanioméhorrhées et les 4 autres à celui des aménorrhées), il y a eu 40 % d'ovulation après traitement et 2 grossesses sur 5 femmes stériles.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus par ces auteurs :

- ovulation : 63 % des cas,
- grossesse : 25 % des cas,
- avortement précoce : 25 % des cas,

sont sensiblement identiques à ceux relevés dans la littérature.

AUTEURS	CAUSES	NOMBRE		CYCLES	GROSSESSES		F.-C.
BELAISCH J.	Stérilité primaire ou secondaire, dont	39			22 (56 %)		dont 20 %
	Insuffisance folliculo-lutéinique	10	39		6	22	1
	Insuffisance progestéronique pure	11			7		1
	Insuffisance oestrogénique isolée	17			5		2
CASPI E. et HIRSCH M.	Insuffisance corps jaune	33	74	70 %	39 (52 %)		7 (9 %)
	Anovulation ou oligoménorrhée	29					
	Aménorrhée secondaire	9					
	Ovaires polykystiques	3					
BERNARD I. et DUTREY A.	Insuffisance lutéale isolée	27		89 %	25 %		
	Spaniomé n orrhée	16		86 %	66 %		
	Aménorrhée	14		14 %	0 %		
	Dans 1' ensemble	57		63 %	25 %		25 %

3)- DE NOMBREUX AUTEURS ONT OBSERVE LA DISCORDANCE ENTRE LE NOMBRE DES OVULATIONS INDUITES PAR CLOMID ET LES GROSSESSES.

Ainsi, FIGUEROA CASAS et coll. (1), dans une étude portant sur 1.343 patientes, ont obtenu 68,2 % d'ovulations et 33,4 % de grossesses.

Plusieurs auteurs déclarent que le Clomid induit la lutéinisation des follicules ovariens kystiques ou non, suivie de changements progestatifs qui pourraient modifier quelques paramètres indirects de l'ovulation. Ceci induirait une mauvaise interprétation de la "réponse ovulaire" chez ces patientes, chez qui la lutéinisation folliculaire a eu lieu sans ovulation.

En outre, le médicament est supposé produire un effet direct sur quelques paramètres ovulatoires tels que la glaire cervicale (2) et l'endomètre.

Cet effet réduirait l'évaluation précise des résultats et peut aussi diminuer la fécondation.

- FIGUEROA CASAS et collaborateurs ont examiné 12 femmes ayant une anovulation confirmée d'étiologies variées, qui devaient subir une intervention gynécologique bénigne et qui ont eu du Clomid avant l'opération. L'intervention eut lieu aux environs du 11ème jour après l'arrêt du médicament.

Des changements de la courbe de température, du prégnandiol urinaire et des biopsies de l'endomètre devaient démontrer la présence ou l'absence de l'ovulation induite par Clomid. Le citrate de Clomifène fut administré pendant 5 jours à la dose de 100 à 200 mg par jour, en débutant le 8ème jour du cycle. Quand l'ovulation n'eut pas lieu, ces paramètres ne furent pas modifiés en dépit de la lutéinisation ovarienne des thèques folliculaires.

Il fut conclu que la courbe de température, le prégnandiol urinaire et la biopsie de l'endomètre sont d'une grande valeur dans la détection d'ovulations, même si les patientes sont sous Clomid. La glaire cervicale, par contre, n'a qu'une faible valeur dans la détection de l'ovulation induite par Clomid, sans doute à cause de l'effet anti-oestrogénique de cette substance.

Le désaccord entre l'induction d'ovulation sous Clomid et l'abilité à concevoir peut être dû à plusieurs facteurs. Parmi ceux-ci :

- l'hostilité de la glaire cervicale
- et/ou l'existence d'une phase lutéale inadéquate,

sont les premiers suspects, affirment Figueroa Casas et coll.-

- Pour JONES et al., le facteur principal de ce désaccord est un défaut de la phase lutéale.

70 femmes stériles furent observées après une ovulation induite par Clomid pour déterminer la cause de ce taux bas de conception et de grossesse viable. La fonction ovarienne fut mesurée en employant les techniques cliniques usuelles. LH plasmatique, FSH, progestérone et 170 H progestérone furent mesurés et des biopsies de l'ovaire furent effectuées.

Il fut postulé que ce désaccord pouvait être expliqué par l'existence d'une ovulation "apparente" avec lutéinisation du stroma et/ou des follicules, des ovules piégés ou des défauts de la phase lutéale.

Il existe une association de stérilité et d'avortements chez des patientes qui ont à l'évidence une fonction du corps jaune anormale dans les cycles induits par Clomid.

Ainsi, le désaccord entre le nombre des ovulations induites et celui des grossesses suivant le traitement par

le citrate de Clomifène peut être dû en partie à cette fonction anormale du corps jaune.

Chez deux patientes, une ovulation évidente était associée à un corps jaune anormal histologiquement et histochimiquement. De l'étude de ces deux patientes, il apparaît que cette phase lutéale défectueuse est probablement reliée à une stimulation pituitaire défectueuse, et c'est probablement une des raisons majeures du désaccord entre le nombre d'ovulations apparentes et les grossesses chez les patientes traitées par Clomid, affirment Jones et al., bien que ce défaut physiologique ne puisse expliquer complètement le problème.

- WHITELAW, KALMAN et GRAMS (5) indiquèrent, quant à eux, que, chez les patientes répondant au Clomid avec une ovulation apparente, la non conception pouvait être due à un mécanisme anormal du transport tubaire.

En passant un liquide à travers des trompes tubulées, à partir des deux extrémités, et en notant le temps de passage que mettait une quantité donnée d'une solution, on a remarqué que cela prenait plus de temps dans le sens franges - utérus.

On a ensuite théorisé et pensé que deux mécanismes étaient responsables du maintien de l'ovule dans les trompes pendant les quatre jours requis :

- le péristaltisme en sens inverse et
- un type de blocage physiologique neuro-endocrinien.

Ce type de blocage a été démontré depuis en donnant de grandes doses d'oestrogènes à des animaux expérimentaux.

Récemment, Mastroianni (6) a montré que le mécanisme d'action d'un IUD chez la guenon est d'accélérer le transport de l'ovule.

Margulies (7) a suggéré qu'il s'agissait du même mécanisme chez la femme.

Cela nous permet de penser, comme l'affirment Whitelaw et collaborateurs, que, chez beaucoup de femmes et surtout chez les femmes stériles qui n'ont pas d'étiologies connues de leur stérilité ou chez qui leur anovulation a été corrigée par Clomid, la raison probable de leur non conception peut être l'accélération du transport tubaire.

Sachant que le mécanisme du transport tubaire est partiellement sous contrôle endocrinien, Whitelaw et coll. ont étudié antérieurement ce mécanisme et ils pensent que, quand une femme a un test de Rubin négatif et que l'hystérosalpingographie montre un passage bilatéral, elle peut avoir un spasme utéro-tubaire et, en conséquence, une physiologie utéro-tubaire anormale.

Pour Whitelaw, Kalman et Grams, il y aurait au moins six causes expliquant la différence entre le haut taux d'ovulation et le taux bas de grossesse avec le citrate de clomifène :

1)- un avortement qui n'est pas reconnu assez tôt, avant la 4ème semaine de gestation ;
2)- une courbe de température qui imite les effets du corps jaune de façon erronée ;
3)- un transport tubaire accéléré ;
4)- un traitement de Clomid trop court (?) ;
5)- une glaire cervicale trop pauvre ;
6)- la rare possibilité d'une ovulation intracorticale avec un ovule "piégé".

Ainsi, pour les différentes causes énumérées ci-dessus et pour pallier à cette discordance entre la présumée ovulation et le taux de grossesse, plusieurs essais furent effectués.

AUTEURS	CAUSES DE LA DISCORDANCE ENTRE LE NOMBRE D'OVULATIONS INDUITES PAR CLOMID ET LES GROSSESSES
FIGUEROA CASAS et coll.	- Hostilité de la glaire cervicale. - Existence d'une phase lutéale inadéquate.
JONES et coll.	- Défaut de la phase lutéale probablement relié à une stimulation pituitaire défectueuse.
WHITELAW et coll.	- Un avortement qui n'est pas reconnu assez tôt. - Une courbe de température qui imite les effets du corps jaune de façon erronée. - Transport tubaire accéléré. - Traitement de Clomid trop court. - Glaire cervicale trop pauvre. - La rare possibilité d'une ovulation intra-cervicale avec un ovule piégé.

B)- POURQUOI ASSOCIER LES OESTROGENES ?

1)- TENTATIVES AUTRES QUE LES OESTROGENES.

a)- Clomid + HCG.

Geller et Sholler ont montré, dans des travaux antérieurs (8), que, chez des femmes réglées avec cycles ovulaires, mais présentant une réponse insuffisante à l'exploration dynamique du corps jaune, l'administration de gonadotrophines ménopausiques (H.M.G.) dans la phase folliculaire du cycle était susceptible de potentialiser la réponse ovarienne à la stimulation gonadotrophique réalisée par cette épreuve.

Ils se sont demandé si un résultat analogue ne pouvait pas être obtenu à l'aide du citrate de Clomifène qui est susceptible de libérer la réserve hypophysaire en F.S.H. (9).

Pour contrôler cette hypothèse, ils ont repris ce travail en administrant, dans la phase folliculaire du cycle, non plus de l'H.M.G., mais une dose standard de Clomid.

Les 49 sujets sélectionnés pour cette étude étaient des femmes réglées, régulièrement ou non, mais avec des cycles ovulaires, d'après la courbe thermique, qui consultaient généralement pour des antécédents de stérilité ou de fausse-couche précoce et chez lesquelles une première exploration dynamique du corps jaune avait mis en évidence une réponse insuffisante à cette épreuve.

Dans chaque cas, les malades ont reçu du Clomid dans la phase folliculaire du cycle et une nouvelle épreuve dynamique a été alors pratiquée dans la phase lutéale du cycle ainsi traité.

Le Clomid a été généralement administré à la dose de 2 comprimés à 50 mg par jour pendant 5 jours, du 6ème au 10ème jour du cycle. Dans quelques cas cependant, lorsqu'il s'agissait de cycles longs à ovulation tardive, le Clomid fut administré à raison d'un comprimé par jour pendant 10 jours, du 5ème au 14ème jour du cycle.

L'exploration dynamique du corps jaune a été pratiquée suivant le protocole standardisé par Jayle et coll. (10) : 3 injections I.M. de gonadotrophines chorioniques à 5.000 U.I. à partir du 3ème jour du plateau thermique, associées à 2,5 mg par jour de Dexaméthasone per os pendant 6 jours. Les urines sont recueillies le 6ème jour.

= Les 49 sujets ont été classés en 4 groupes, en fonction des résultats de l'épreuve dynamique témoin :

- Insuffisance isolée de la fonction oestrogénique du corps jaune ;
- Insuffisance modérée ;
- Insuffisance sévère ;
- Insuffisance absolue.

Il apparaît que, quel que soit le groupe considéré, l'administration du Clomid en phase folliculaire, aux doses utilisées, est suivie d'une amélioration significative de la réponse ovarienne. Cette augmentation porte sur les deux secteurs, progestéronique et oestrogénique, de la production ovarienne, comme en témoignent les élévations très significatives du prégnandiol (PG) et des oestrogènes.

Le Prégnanetriol (PGT) subit également une élévation modérée, mais significative.

En revanche, le taux résiduel de la fraction A + E n'est pas sensiblement influencé par ce traitement. Dans l'ensemble donc, l'hypothèse de travail a été confirmée.

= L'analyse des cas individuels révèle que, dans 5 cas, soit 10 % des cas environ, il n'y a pas eu de réponse, la réponse étant seulement partielle ou insuffisante dans 5 autres cas.

Dans tous les autres cas, soit plus de 80 % des cas, la réponse est positive, c'est-à-dire suivie d'une augmentation significative du prégnandiol et des oestrogènes.

Dans 19 cas (38,8 %), la réponse a même été franchement hyperphasique, cette hyperphasie étant globale, c'est-à-dire portant à la fois sur les oestrogènes ($O_1 + O_2 + O_3$) 100) et sur le prégnandiol (PG 13).

On a noté que les réponses hyperphasiques sont associées à une élévation très importante du prégnanetriol.

= On a comparé les effets du Clomid et des HMG sur la réponse ovarienne à la stimulation gonadotrophique, et l'on voit que les HMG entraînent une réponse nettement plus importante des oestrogènes et, contrairement au Clomid, une élévation significative du taux résiduel de la fraction (A + E).

Ainsi donc, la potentialisation de l'activité ovarienne réalisée par Clomid est moins marquée et plus limitée "géographiquement" que celle réalisée par les HMG.

- Certains auteurs ont déjà pensé à utiliser le Clomid dans le traitement de l'insuffisance lutéale (11 - 12 - 13). Mais Geller et Sholler (14) semblent être les premiers à établir de manière indiscutable les bases biochimiques de ce traitement.

- Selon Belaisch, l'insuffisance oestrogénique isolée du corps jaune, associée à des taux normaux ou même élevés du prégnandiol, constituerait peut-être l'indication privilégiée du Clomid (I).

L'étude des résultats dans les divers groupes, vue plus haut, fait apparaître qu'en réalité toutes les formes biochimiques de l'insuffisance lutéale sont susceptibles de bénéficier d'un tel traitement, y compris les formes globales et les formes très sévères.

- Les auteurs qui ont utilisé les traitements séquentiels HMG + HCG, dans le traitement des aménorrhées ou des anovulations, ont insisté sur la possibilité d'accidents parfois dramatiques d'hyperstimulation ovarienne.

Ces accidents sont plus rares, mais encore possibles, avec le Clomifène utilisé dans les mêmes indications.

Dans les cas étudiés ci-dessus, Geller et Sholler n'ont noté aucune complication, même mineure ; sans doute cela tient-il à la modicité des doses utilisées.

Pour conclure le travail de ces auteurs, nous pouvons dire que l'administration de Clomifène dans la phase folliculaire du cycle est susceptible, dans la majorité des cas, d'améliorer de manière significative la réponse insuffisante à l'épreuve dynamique d'exploration du corps jaune.

Il semble donc qu'on dispose, avec le Clomifène, d'un traitement véritablement spécifique de l'insuffisance lutéale, permettant d'obtenir, dans la majorité des cas, la "restitutio ad integrum" de la fonction lutéale.

Aux doses utilisées et dans cette indication bien précise, ce traitement paraît dépourvu de dangers sérieux.

= Par ailleurs, Pasquier F. et Palmer R. (15) ont étudié 63 cas de stérilité avec insuffisance oestrogénique du corps jaune et qui ont été traités :
- par Clomid seul : 54 traitements ;
- par un traitement séquentiel Clomid + HCG : 15 traitements ;
- 6 patientes ayant reçu successivement un traitement par

Clomid seul, puis Clomid + HCG.

Le citrate de Clomifène a été administré à la dose de 2 comprimés à 50 mg par jour, à partir du 3ème jour des règles, pendant 5 jours.

Les observations confirment que la réponse biochimique peut être améliorée par le traitement séquentiel Clomid + HCG. Par contre, le nombre de grossesses obtenues dans cette série de patientes est particulièrement bas; si l'on se souvient qu'avec un traitement séquentiel HMG + HCG, appliqué à 38 patientes qui présentaient une insuffisance oestrogénique du corps jaune, il a été obtenu 10 grossesses, le traitement par le citrate de Clomifène apparaît assez décevant.

Il est possible, comme l'ont souligné plusieurs auteurs, qu'une mauvaise pénétration spermatique soit, pour une part, responsable de ces mauvais résultats.

Pour ces auteurs, l'action anti-oestrogénique du citrate de clomifène entraînerait des modifications de la glaire cervicale, comme nous l'avons vu précédemment, qui, devenue gélatineuse, serait un obstacle à la pénétration des spermatozoïdes.

b)- Clomid + PMS.

Kosima A. et coll. (16) ont essayé l'association Clomid + PMS (Pregnant mare's serum, sérum de jument gravide).

L'administration de Clomid à des patientes présentant une aménorrhée primaire a déclenché l'ovulation dans 80 % des cas. L'ovulation s'est produite le plus souvent immédiatement après l'administration du produit (3 à 4 jours après la dernière dose) ou 7 à 8 jours après.

L'administration de PMS pendant 5 jours avant l'admi-

nistration de Clomid, dans les cas d'échec du Clomid seul, a permis d'obtenir une ovulation dans 80 % des cas et une grossesse dans 23 % des cas.

La situation serait la suivante : le traitement préliminaire par PMS contribuerait à préparer les follicules à l'ovulation. Le pré-traitement par les PMS s'opposerait, par ailleurs, à la tendance à la diminution, sous Clomid, de la glaire cervicale. Il paraît, en outre, exercer une action favorable sur l'endomètre. D'où les bons résultats obtenus.

Pour pallier au désaccord entre l'induction d'ovulation et l'abilité à concevoir, qui peut être attribuée à plusieurs facteurs, dont les plus importants sont, comme nous l'avons vu :

- l'hostilité de la glaire cervicale et/ou
- la présence d'une phase lutéale inadéquate,

Figueroa Casas et al. (3) ont commencé à utiliser des oestrogènes per os.

2)- POURQUOI LES OESTROGENES ?-

a)- La glaire.

Insler, Zakut, Serr (17), qui ont fait une étude portant sur 38 patientes qui n'ont pu concevoir avec le Clomid seul, ont observé que le citrate de Clomifène déprimait l'épithélium vaginal et, à un moindre degré, les glandes endocervicales. La glaire cervicale, épaisse, tenace, peut empêcher une conception, en arrêtant la migration du sperme à travers le canal endocervical.

Les oestrogènes sont connus pour entraîner un changement physico-chimique de la glaire cervicale, favorisant la pénétration des spermatozoïdes.

Elstein et Pollard (18) ont trouvé que la quantité et peut-être aussi la qualité des protéines de la glaire cervicale varient en fonction du niveau des hormones stéroïdes.

Mac Donald (19) et Mac Donald et Lumley (20) rapportèrent que des changements de pH, aussi bien que de l'eau et des électrolytes contenus dans la glaire, correspondaient aux fluctuations des oestrogènes et progestérone durant le cycle menstruel normal.

Odeblad (21) montra que la viscosité de la glaire est minime aux alentours de la période ovulatoire, c'est-à-dire au moment de l'activité maxima des oestrogènes.

Singer et Reid (22) étudièrent l'ultrastructure de la glaire cervicale et trouvèrent que les micelles protéiques, constituant l'armature stable de la glaire, sont situées en parallèle quand l'effet oestrogénique est élevé, et se transforment en mailles sous l'influence de la progestérone.

Insler et al. (23) rapportèrent, quant à eux, qu'en augmentant les doses d'oestrogènes, la glaire cervicale devenait plus filante et plus cristallisée.

b)- Par ailleurs, les oestrogènes ont une action au niveau hypothalamo-hypophysaire.

P. Franchimont et collaborateurs (24) ont montré que les oestrogènes influencent considérablement la réponse au LHRH.

En effet, administrés à faible dose à des femmes ménopausées ou aménorrhéiques, les oestrogènes diminuent la libération de FSH, mais ne modifient pas ou même accroissent la réponse en LH. Au contraire, lorsqu'il existe une déficience chronique en oestrogènes, comme dans l'anorexie nerveuse ou dans l'hypogonadisme, la libération de FSH est souvent plus intense que celle de la LH. Par ailleurs, les oestrogènes

pourraient être un des facteurs qui modifient qualitativement la réponse au LH - RH chez la fille avant et après la puberté, diminuant la synthèse et/ou la mise en réserve de la FSH, tandis qu'ils exercent un effet inverse sur la LH.

Au cours du cycle menstruel, enfin, l'accroissement de la réponse gonadotrope au LH - RH paraît être tributaire de l'imprégnation oestrogénique pendant plusieurs jours (Jaffet et Keye, 1974).

Le site d'action des stéroïdes gonadiques peut être déterminé par l'observation de leurs effets sur les taux de base de FSH et de LH, et sur l'intensité de la réponse au LH - RH.

Avec les oestrogènes, une réduction des taux de base et de la réponse gonadotrope peut être observée ; c'est le cas lors de l'administration de doses modérées et fortes d'éthinyl-oestradiol.

Dans ce cas, il existe au moins une action au niveau hypophysaire, avec diminution de la synthèse et/ou de la mise en réserve particulière de la FSH.

D. Millet et collaborateurs (25) ont fait une étude de la réactivité hypothalamo-hypophysaire aux oestrogènes.

La comparaison des taux de FSH et de LH chez les femmes aménorrhéiques, avec ceux observés au début de la phase folliculinique chez les femmes normalement réglées, paraît judicieuse, parce qu ' il s'agit dans les deux cas d'états de relative hypo-oestrogénie.

Deux faits ressortent de l'étude des taux de FSH et de LH de base :

1 - Dans les aménorrhées neuro-pituitaires, le taux de FSH est relativement bas. Les aménorrhées primaires ont les

taux les plus bas. Les aménorrhées pituitaires seraient dues principalement et primitivement à une inhibition relative d'origine neurogène du centre FSH - RH par un mécanisme encore inconnu.

2 - En ce qui concerne la LH, les taux sont relativement élevés. D. Millet et coll. pensent que cette élévation relative de la LH pourrait être une conséquence de l'hypo-oestrogénie habituelle dans ces cas, et constituerait un phénomène secondaire et non primitif dans la pathogénie des aménorrhées neuro-pituitaires.

Chez les femmes aménorrhéiques, les oestrogènes déterminent habituellement un abaissement du taux de FSH, et ceci malgré l'existence de taux déjà bas au départ.

Assez récemment, Yen et collaborateurs (26) ont reproduit chez une femme, par perfusion d'oestradiol, les variations physiologiques de l'oestradiol pré-ovulatoire : à l'ascension du taux d'oestradiol plasmatique a correspondu une diminution de ceux de FSH et de LH et, dès que la perfusion a été interrompue, la chute de l'oestradiol a déclenché un pic de LH.

Chez les femmes aménorrhéiques, les oestrogènes ont souvent déprimé le taux de LH, sans qu'il y ait ultérieurement de pic ; ce qui tendrait à confirmer l'hypothèse de D. Millet et coll. que les taux de base élevés de LH sont bien un phénomène pathogénique secondaire à l'hypo-oestrogénie. Dans d'autres cas, les oestrogènes ont stimulé particulièrement bien la sécrétion de LH en déclenchant un ou des pics.

Ces faits montrent que certaines femmes aménorrhéiques conservent intacte leur possibilité de sécrétion cyclique de LH en réponse à une stimulation oestrogénique.

Ainsi donc, les oestrogènes ont, comme nous l'avons vu, une action sur la glaire et au niveau hypothalamo-hypo-

physaire. Par ailleurs, Insler, Zakut, Serr (17) ont vérifié que le traitement par les oestrogènes ne supprimait pas l'ovulation induite par le Clomid.

Il sembla donc logique d'associer Clomid et oestrogènes.

3)- QUEL OESTROGENE ?

a)- Prémarine.

Poliak et al. (27) ont comparé les résultats chez des femmes traitées par Clomid seul, Clomid + HCG et Clomid + HCG + oestrogènes.

192 femmes anovulatoires (avec une bonne production d'oestrogènes et pas de dépression pituitaire hypothalamique) furent sélectionnées.

Chaque patiente fut examinée pour éliminer complètement les dysfonctionnements thyroïdien ou surrénalien, les facteurs dus au partenaire masculin et autres causes de stérilité.

L'étude de l'ovaire avant la stimulation par Clomid incluait la coelioscopie, la courbe de température, l'évaluation de la glaire cervicale, la biopsie de l'endomètre et le dosage urinaire du prégnandiol le jour de la présumée ovulation.

Ces patientes furent divisées en trois groupes :

1)- Traitées par Clomid seul : 72 femmes ; les doses étaient de 50 mg par jour pendant 5 jours, puis augmentation des doses jusqu'à 200 mg par jour.

Le traitement débuta le 5ème jour du cycle.

2)- Clomid + HCG : 54 femmes ; le Clomid aux doses indiquées ci-dessus et l'HCG : 5.000 U.I. les 3ème et 4ème jours après l'arrêt du Clomid.

3)- Clomid + HCG + oestrogènes : 66 femmes ; aux doses

ci-dessus, on ajoute de la Prémarine à la dose de 0,625 mg par jour pendant 10 jours, en commençant le jour de l'arrêt du Clomid. Chaque patiente reçut de 1 à 6 cures.

Les résultats indiquèrent 66,7 % d'ovulations et 34,7 % de grossesses après 1 à 5 cures, dans le groupe 1. Plus tard, 5 femmes avortèrent avant la 10ème semaine de grossesse.

Chez les 12 femmes qui ne furent pas enceintes, des changements de la glaire furent notés après le traitement par Clomid ; le test post-coïtal montra une glaire rare avec une faible pénétration des spermatozoïdes ; la courbe de température indiquait une ovulation.

Dans le groupe 2, 70,3 % des femmes ovulèrent et 40,7 % devinrent enceintes après 1 à 4 cures. 3 femmes avortèrent avant 12 semaines de gestation. Chez 8 des 16 femmes qui ne conçurent pas, la glaire cervicale et l'index de maturation du frottis vaginal reflétèrent un effet anti-oestrogénique et la courbe de température suggérait une ovulation.

Le groupe 3 montra 68 % d'ovulations et 45,4 % de femmes enceintes après 1 à 3 cures. Une femme avorta à 8 semaines de gestation. Aucun effet anti-oestrogénique ne fut constaté, dans la glaire ou sur le frottis vaginal.

Plusieurs auteurs ont montré que le Clomid est initialement anti-oestrogénique (3, 5, 6, 7, 10). Ces investigateurss notèrent que les patientes répondront au Clomid sans production de la glaire et/ou entraîneront une modification de l'index de maturation du frottis vaginal.

Il fut postulé que les oestrogènes antagonisent l'effet anti-oestrogénique du Clomid.

Une analyse de ces travaux de Poliak et al. a été effectuée en comparant les trois groupes. Statistiquement, il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes. Que

l'on additionne HCG ou HCG et oestrogènes, il n'y a pas d'augmentation du taux d'ovulation ou du taux de grossesse, quel que soit le groupe étudié.

Il se pourrait que, quand on utilise HCG + oestrogènes en association avec Clomid, le nombre d'avortements diminue.

b)- Equigyne.

D. Millet et A. Netter (8) utilisent des oestrogènes naturels type Equigyne pour compenser l'insuffisance fonctionnelle de la glaire.

Plusieurs techniques ont été essayées : donner un comprimé du 8ème au 14ème jour, sans résultats apparents, ou 2 comprimés, ce qui retarde assez sérieusement l'ovulation. Tout à fait à l'opposé, ils ont essayé de donner une dose charge : 15 comprimés le 12ème jour et 5 le 13ème. D. Millet n' a pas trouvé d'amélioration de la glaire cervicale, avec ces techniques. Alors qu'en demandant aux patientes de prolonger à doses dégressives, soit 3 comprimés le 3ème jour et 2 le 4ème jour, on observait le 4ème jour une jolie glaire et il a pu ainsi avoir 2 patientes qui ont une grossesse.

La technique habituelle de D. Millet est de prescrire du Clomifène du 2ème jour des règles pendant 5 jours, à la dose d'un comprimé par jour, les oestrogènes étant donnés à la fin de la phase folliculinique.

A. Netter donne le Clomifène du 4ème au 8ème jour, en général, et y associe les oestrogènes, en débutant vers le 10 ème ou 11ème jour du cycle. Le Clomid peut être commencé plus tôt, affirme-t-il.

c)- Quinestrol.

Seki et coll. (29) ont, pour améliorer les caractéristiques de la glaire cervicale, supprimé par le Clomid ajouté

au citrate de clomifène, du quinestrol (Ethinyl-oestradiol 3 cyclopentyl éther), 100 mg de Clomid par jour, pendant 5 jours à partir du 5ème jour, et, dans le cycle suivant, 50 mg de quinestrol par jour pendant 10 jours à partir du 6ème jour, associé à du Clomid aux mêmes doses que dans le cycle précédent.

Ils ont obtenu 8 grossesses sur une série de 32 femmes stériles qui n'ont pas conçu avec le Clomid seul. Toutefois, 7 patientes qui avaient ovulé avec du Clomid seul ont eu des cycles anovulatoires après la thérapeutique associée.

Seki et coll. ont étudié l'effet de cette thérapeutique associée sur le taux plasmatique de FSH et LH et sur divers autres éléments cliniques. Ils ont constaté que, bien que la fonction lutéale évaluée par la durée de la phase lutéale (courbe de température), l'analyse endométriale et le prégnandiol urinaire soient légèrement diminués, l'index psychotique et les caractéristiques de la glaire cervicale ont été améliorés par le quinestrol.

Cohen (30) a observé que l'ovulation était parfois retardée de quelques jours, mais n'était pas inhibée en général par du quinestrol administré à la dose de 50 mg pendant 2 0 jours.

Sharf, Graff et Kuzminski (31) ont montré les améliorations notables sur la viscosité de la glaire cervicale et les résultats du test de Huhner.

Chez les 7 patientes dont le cycle était devenu anovulatoire après traitement par Clomid et Quinestrol, Seki et collaborateurs ont obtenu une ovulation avec les plus fortes doses de Clomid de leur protocole de routine, 150 mg par jour pendant 5 jours, avant d'utiliser la thérapeutique combinée.

Ces résultats, associés aux taux plasmatiques de FSH et LH, indiquent que l'ovulation est rarement supprimée et qu'une

grossesse est probable avec du Clomid et du Quinestrol, chez des patientes ayant un dysfonctionnement modéré et dont le test de Huhner peut devenir positif avec du Quinestrol.

Cependant, le fait le plus remarquable de l'étude de Seki et coll. est qu'une grossesse n'a eu lieu que chez 2 des 8 patientes présentant un test de Huhner positif après traitement par Clomid et Quinestrol.

d)- Ethinyl-oestradiol.

Insler, Zakut et Serr (17) ont traité 38 patientes, qui n'ont pu concevoir avec le Clomid seul, avec l'association Clomid + Ethinyl-oestradiol. Le but de leur travail était d'établir :

. Si l'administration d'oestrogènes exogènes peut s'opposer avec succès aux effets dépressifs du Clomid sur la glaire cervicale ;

. Déterminer la dose et le temps de l'administration d'oestrogènes ;

. Vérifier que le traitement d'oestrogènes ne supprime pas l'ovulation induite par Clomid ou ne remanie pas de façon marquée le cycle menstruel ;

. Etablir si l'administration d'oestrogènes peut améliorer le taux de conception chez des patientes qui, préalablement, n'ont pas conçu quand elles furent traitées par le Clomid seul.

Ces auteurs ont prescrit 100 mg par jour de Clomid pendant 5 jours à partir du 5ème ou 6ème jour du cycle ; les deux derniers jours de Clomid, ils ont ajouté de l'Ethinyl-oestradiol à la dose de 75 à 150 mg par jour.

De 100 cycles traités par la thérapeutique associée, 87 % furent considérés comme ovulatoires, 93 % l'étaient avec le traitement par le Clomid seul. Une amélioration du test de Huhner fut observée ; 57 % de tests positifs avec Clomid

seul et 71 % avec la thérapeutique associée.

L'association Clomid + Ethinyl-oestradiol a induit une grossesse chez 23,7 % des patientes qui n'ont pas conçu quand elles furent traitées par Clomid seul. Quand l'anovulation était la seule cause apparente de la stérilité, ce taux passait à 28,6 %.

Ainsi donc, à part un retard insignifiant de l'ovulation qui fut retardée de 1 à 4 jours après la thérapeutique associée, le mode du cycle menstruel, du point de vue de sa longueur, de la durée de la phase lutéale et la quantité du sang menstruel, n'était pas modifié de manière significative. Par ailleurs, une nette amélioration de la glaire cervicale et de sa perméabilité au sperme fut notée.

On peut donc conclure, avec Insler et collaborateurs, que l'effet dépressif du Clomid sur les glandes cervicales peut être corrigé par l'addition de fortes doses d'Ethinyl-oestradiol.

Dans un groupe de patientes bien sélectionnées, qui n 'avaient pu concevoir avec le Clomid pour seul traitement, l ' association Clomid + Oestrogènes était seule capable de succès comme inducteur d'ovulation et de grossesse, affirment ces auteurs.

RESULTATS AVEC LES DIFFERENTS OESTROGENES

OESTROGENE	NOMBRE DE FEMMES	CYCLES OVULATOIRES	TEST DE HUHNER POSITIF	GROSSESSES	F.-C.
Prémarine	Clomid seul (72)	66,7 %		34,7 %	6,5 %
Prémarine	Clo + HCG (54)	70,3 %		40,7 %	5,5 %
	Clc + HCG + Oestro. (66)	68 %		45,4 %	1,5 %
Quinestrol	32 qui n'ont pas conçu avec le Clomid seul			8 (25 %)	
Ethinyl-oestradiol	Clomid seul	83 %	57 %		
	Clomid + E.D. 38 qui n'ont pu concevoir avec Clomid isolément	87 %	71 %		28,6 % (1)

(1) de celles qui n'ont pu concevoir avec Clomid utilisé isolément.

- III -

MATERIELS ET METHODES

10 femmes, dont 9 suivies pour stérilité (6 stérilités primaires et 3 stérilités secondaires) et 1 ayant une aménorrhée primo-secondaire (a eu ses règles à 15 ans et aménorrhée ensuite), ont été traitées par le Dr. Jean COHEN, à l'Hôpital de Sèvres, par un comprimé matin et soir de Clomid, du 3ème au 7ème jour du cycle, et par un comprimé de 50mcg d'Ethinyloestradiol matin et soir, les 12ème et 13ème jours du cycle, dans le but d'obtenir une décharge de LH et une ovulation.

- IV -

R E S U L T A T S

I - OBSERVATION : Mme BRU...

II - AGE : 22 ans.

III - EST VENUE CONSULTER pour stérilité primaire (+ aménorrhée) en Janvier 1973 (traitée 2 ans auparavant).

IV - ANTECEDENTS :

- Médicaux : RAS
- Chirurgicaux : RAS
- Gynécologiques : RAS
- Obstétricaux : . Grossesse 0
  . F.-C. 0

V - BILAN AVANT LE TRAITEMENT PAR CLOMID + E.O.

A)-

	Dates	
- Coelio.	22-1-1973	. Utérus hypophasique . Trompe G normale : non passage . Trompe D : anomalie embryonnaire
- D.H.	Sept. 1972	. GUT 3-40
- sous Néopergonal + Clomid	Février 1972	. 30 Oestro.
- HMG	Juil. 1972	. 45
+ HCG	Août 1972	. 80
- TPC	15 Mars 1973	. Belle glaire + quelques spermatozoïdes mobiles (champs).
. Après HMG (F : 40)		
. F : 80	22 Mars 1973	. Belle glaire Spermatoz. tous morts
- Courbe temp.	Mai 1973	. Basse, pas d'ovulation (pas de glaire).
- Mari : spermatogramme	Sept. 1972	. 72 M., 90 % mobiles . F : normales : 83 %

B)- Conclusions.

L'utérus est hypophasique ; il n'y a que la trompe G qui fonctionne bien ; les TPC sont inégaux en fonction du traitement ; la dernière courbe de température n'est pas favorable à une ovulation.

VI - TRAITEMENT PAR CLOMID + E.O..

A)-

- Début le 7 Juin 1973 .....) Décalage le 22-6-1973 (grossesse)
- Accouchement le 30 Mars 1974, d'un garçon de 2.580 g

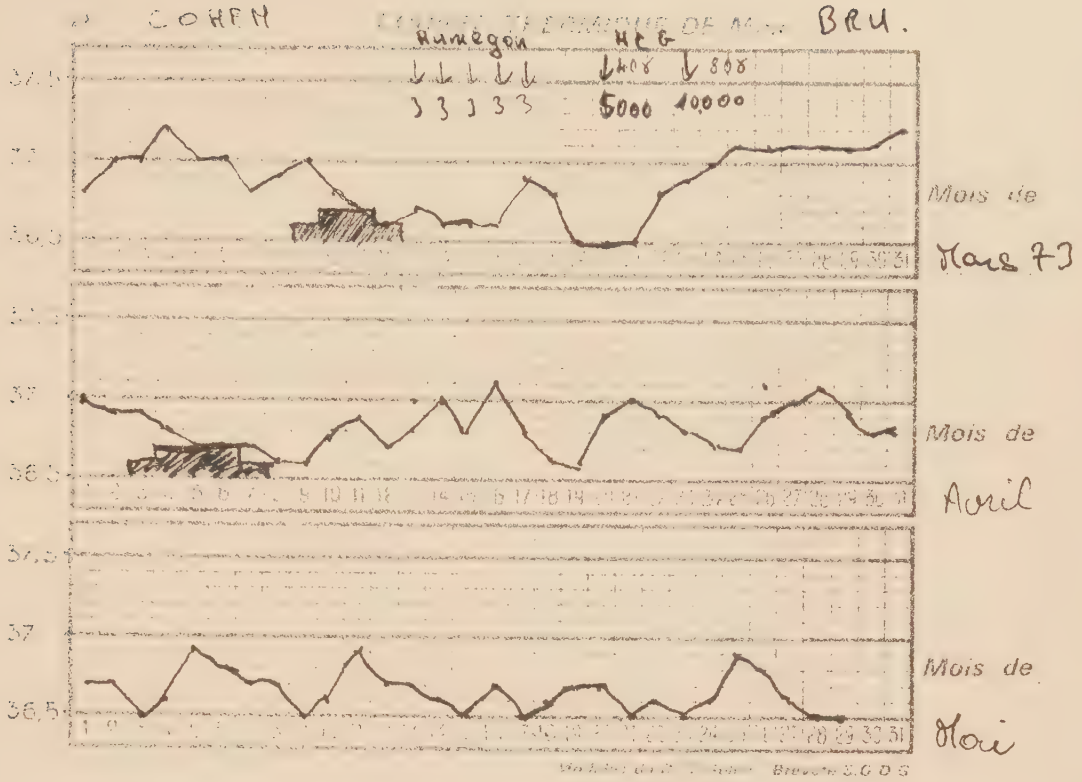
B)- Conclusion.

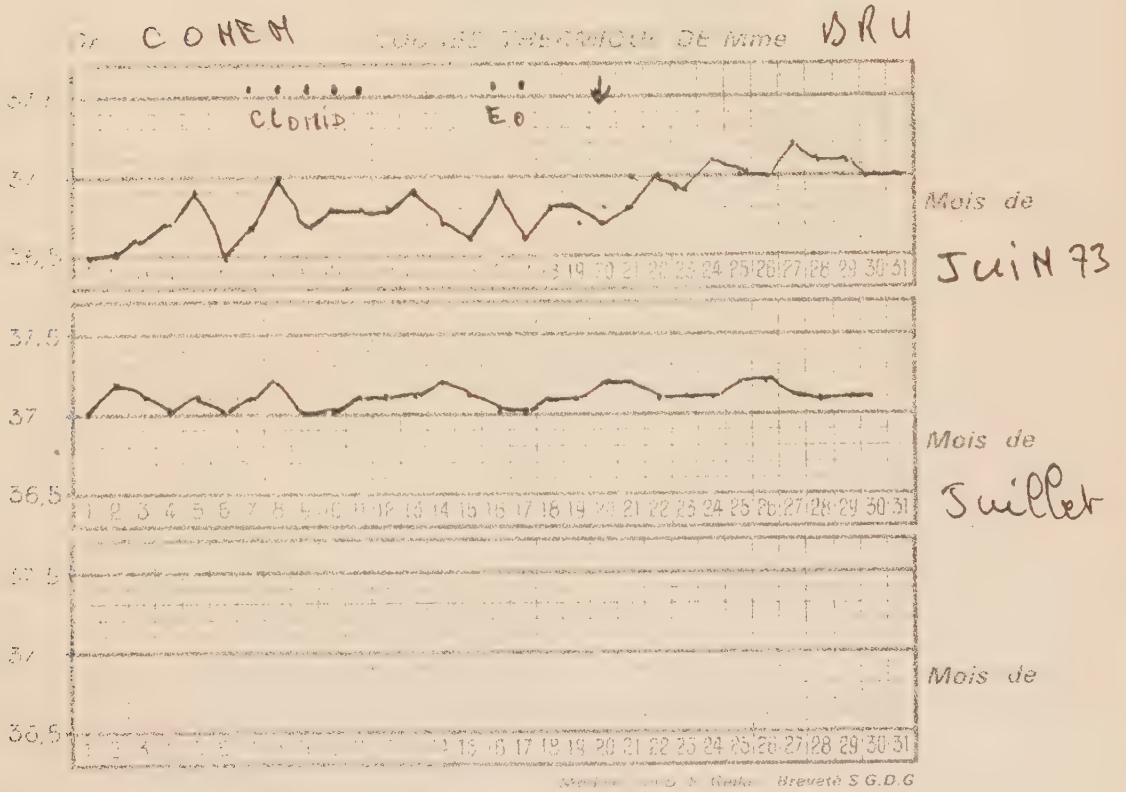
Stérilité primaire avec aménorrhée traitée depuis 2 ans par divers inducteurs de l'ovulation.

Obtention d'une grossesse au premier cycle du traitement par Clomid + Ethinyl oestradiol.

o

o o


COHEN
BRU.
Humégon
HCG
5000
10000
Mois de
Mars 73
Mois de
Avril
Mois de
Mai
Brevetés S.G.D.G


COHEN
BRU
CLOMID
EO
Mois de
JUIN 73
Mois de
Juillet
Mois de
Brevetés S.G.D.G

I - OBSERVATION : Mme MEZ...

II - AGE : 23 ans.

III - EST VENUE CONSULTER pour stérilité primaire en Novembre 1973 (tentative de grossesse 1 an auparavant).

IV - ANTECEDENTS :

- Médicaux : RAS
- Chirurgicaux : varices.
- Gynécologiques :
  - . Cycle : 28-30 jours.
- Obstétricaux :
  - . Grossesse : 0
  - . F.-C. : 0

V - BILAN AVANT LE TRAITEMENT PAR CLOMID.

A)-

	Dates	Résultats
. Courbe tempér.	Nov. 1973	. Diphasique
. HSG	Nov. 1973	. Passage
. ESF	Nov. 1973	. Insuffisance lutéale
. TPC	Déc. 1973	. Glaire peu abondante, peu filante ; tous les spermatozoïdes sont immobiles.

B)- Conclusion.

La courbe de température et l'HSG sont favorables à une grossesse, mais le TPC est peu favorable.

VI - TRAITEMENT PAR CLOMID + E.O.

A)-

. Début le 28-12-1973 .....) Grossesse en Mars 1974, soit le cycle suivant l'arrêt de la prise d'E.O.

. A fait une hépatite aiguë fin Mai 1974.

. Menace d'accouchement prématuré fin Octobre.

. Accouchement le 15-11-1974 d'une fille de 3.250 g.

. Dosages hormonaux :

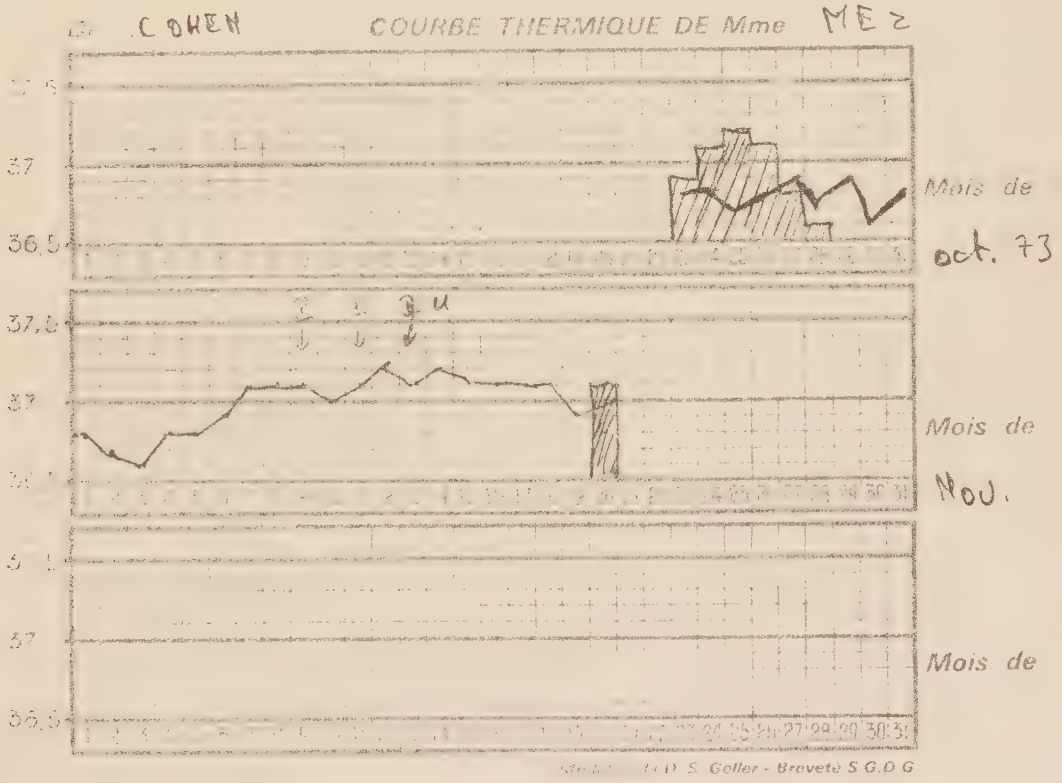
	Dates	Phénolstéroïdes	P G
6ème semaine de grossesse	25-3-1974	50 mcg/24 h.	10,20 mg/24 h.
8ème semaine de grossesse	7-4-1974	145 mcg/24 h.	10,80 mg/24 h.

B)- Conclusion.

Stérilité primaire depuis un an, en raison d'une insuffisance lutéale associée à une faible sécrétion de mucus cervical.

Obtention d'une grossesse après Clomid + Ethinyl-oestradiol.

Dosages hormonaux un peu insuffisan s à la 6ème semaine de grossesse. Normalisation à la 8ème semaine.



o
o o

I - OBSERVATION : Mme VIN...

II - AGE : 29 ans.

III - EST VENUE CONSULTER pour faire suivre sa première grossesse (en Septembre 1971).

IV - ANTECEDENTS :

- Médicaux : RAS
- Chirurgicaux : RAS
- Gynécologiques :
  . Cycles irréguliers
- Obstétricaux :
  . Grossesse 0
  . F.-C. 0

V - BILAN AVANT CLOMID :

Néant.

VI - TRAITEMENT PAR CLOMID SEUL.

- A eu du Clomid seul avant sa grossesse.
  Ovulation : le 13-7-1971 ? D.R. : le 25-6.
- HSG : . Hypophasie utérine ....) Progestérone.
- Accouchement le 13-4-1972 d'un garçon de 3.440 g.

VII - TRAITEMENT PAR CLOMID + E.O.

A)- A pris la pilule à la suite de son accouchement.
Avril 1974 ...) Stérilité secondaire

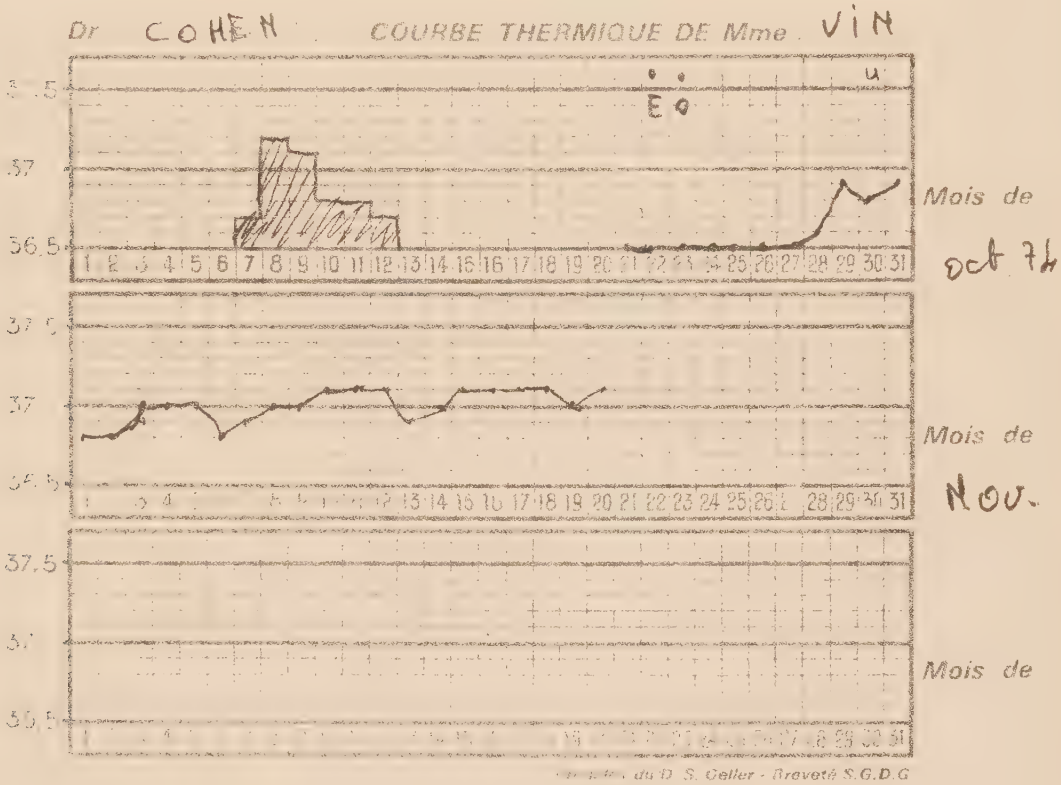
- Début traitement en Octobre 1974 ...) Grossesse Nov. 1974
- Courbe température en Octobre 1974 :
  . Décalage le 29-10-1974
- Dosages hormonaux en Octobre 1974 :
  . PG : 180 mg/24 h.
  . Phénolstéroïdes : 46 mcg/24 h.
  . 17 CS : 11 mg/24 h.

B)- Conclusion.

Stérilité secondaire d'un an, depuis l'arrêt d'une contraception orale.

Grossesse obtenue le premier mois de traitement par Clomid + Ethinyl-oestradiol.

Dosages hormonaux normaux à la 8ème semaine de grossesse.



o
o o

I - OBSERVATION : Mme AUG...

II - AGE : 32 ans

III - EST VENUE CONSULTER à la suite d'une F.C.S. en Mai 1973 (aberration chromosomique).

IV - ANTECEDENTS

- Médicaux : RAS
- Chirurgicaux : RAS
- Gynécologiques :
  . Cycles 30 jours.
- Obstétricaux :
  . Grossesse : 0
  . F.-C. : 1963 : F.C.S. (8 semaines) 0 - Curetage
  1973 : F.C.S. (9 semaines) 0 - Curetage

V - BILAN AVANT LE TRAITEMENT PAR CLOMID.

A)-	Dates	Résultats
- ESF	20-11-1973	PG : 9,4 mg/24 h. Phénolstéroïdes : 70 cg/24 h. 17 C.S. : 3,15 mg/24 h. $O_1 + O_2$: 38 mg/24 h.
- Courbe température	Oct. 1973	Diphasique ?

B)- Conclusion.

La courbe de température semble diphasique en Octobre 1973, mais non pas en Septembre.

VI - TRAITEMENT PAR CLOMID + E.O.

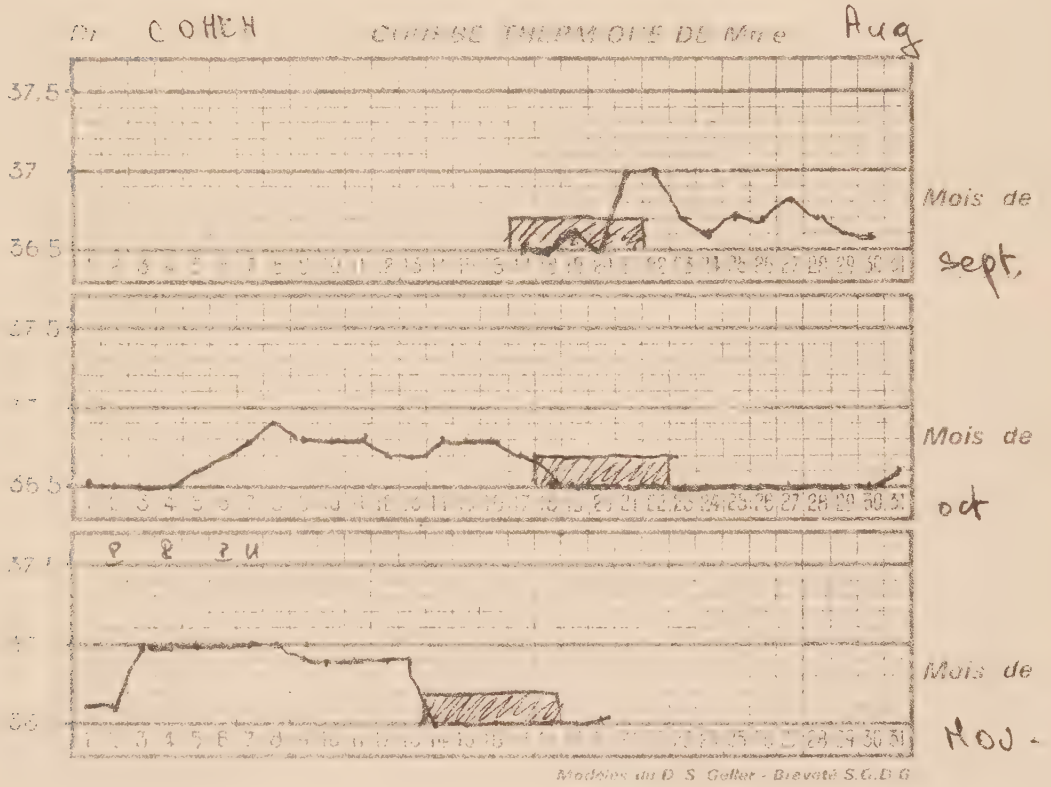
A)-	Dates	Résultats
- Début le	27-11-1973 (2 cycles)	. Grossesse en Janvier 1974, au cours du 2me mois du traitement.
- Dosages hormonaux 6ème semaine de grossesse	5-3-1974	. Phénolstéroïdes : 225 mcg/24 h. . PG : 12,65 mg/24 h.

B)- Conclusion.

Stérilité secondaire (après avortement génétique) datant d'un an.

Obtention d'une grossesse au 2ème mois de traitement par Clomid + Ethinyl-oestradiol.

Dosages hormonaux à la 6ème semaine : hyperstimulation ovarienne.



° ° °

I - OBSERVATION : Mme DUT...

II - AGE : 34 ans.

III - EST VENUE CONSULTER pour stérilité secondaire depuis 11 ans. Traitée par le Dr. Cohen depuis Septembre 1973.

IV - ANTECEDENTS :

- Médicaux
- Chirurgicaux
- Gynécologiques
- Obstétricaux :
  - . Gsossesse ?
  - . F.-C. ?

V - BILAN AVANT LE TRAITEMENT PAR CLOMID.

A)-	Dates	Résultats
- HSG	1969	. Passage
- Courbe tempér.	1969	. Diphasique
- ESF	1969	. 45 Oestro. - 11 mg PG - 14 mg 17-CS
- Coelio.	1969	. HD : Normal (?)
- TPC (Le mari a fait 3 mois de Proviron)	Av. 1974	. Glaire claire absente Nombreux spermatozoïdes mobiles.
- Coelio.	7 Mai 1974	.Utérus normal. 2 trompes normales : passage. 2 ovaires sans trace de follicule ni de corps jaune.
- B.O.	7 Mai 1974	.Le capital folliculaire paraît pauvre, la stimulation FSH peu importante ne demandant pas la formation de follicules, les cicatrices étant anciennes.

Mari :

- Spermogramme 1966 . 23 M. 72 % H
  60 % mobiles
- Spermogramme Sept. 1973 . 22 M. 78 % N
  75 % mobiles à la 1ère heure.

B)- Conclusion.

Les courbes de température sont diphasiques, les TPC sont bons, mais le capital folliculaire est pauvre, avec des cicatrices de follicule anciennes.

VI - TRAITEMENT PAR CLOMID + E.O. en Octobre 1974.

A)-

	Dates	Résultats
- Courbe température	Oct. 1974	. Bonne courbe
- T.P.C.	Oct. 1974	. Glaire claire abondante, nombreux spermatozoïdes
- Courbe température	Janv. 1975	. Diphasique

B)- Conclusion.

Stérilité secondaire, datant de 11 ans, avec insuffisance oestrogénique du corps jaune. Oligo-asthénospermie du mari.

A la suite du traitement Clomid + E.O., obtention d'une courbe thermique diphasique et normalisation du test post-coïtal. Cependant, la patiente ne fait pas pratiquer ses dosages hormonaux. Pas de grossesse.

o
o o

I - OBSERVATION : Mme Mah...

II - AGE : 26 ans.

III - EST VENUE CONSULTER pour stérilité primaire en Août 1973.

IV - ANTECEDENTS :

- Médicaux : RAS
- Chirurgicaux : RAS
- Gynécologiques :
  - . réglée à 14 ans
  - . cycles de 30-32 jours
  - . dysménorrhée
- Obstétricaux :
  - . grossesse : 0
  - . F.-C. : 0

V - BILAN :

A)-

1)- Femme :

	Dates	Résultats
- HSG	Août 1973	. Utérus unicorne G.
- Dosages horm.^{x}	Avril 1974	. Folliculine : 80 mcg/24 h.
		. PG : 1 mg/24 h.
		. 17 CS : 5,5 mg/24 h.
- Coelio.	Août 1973	. Libération d'adhérence du pavillon G.
		. Hémi-utérus G. hypotrophique
		. Nodule utérin droit
- TPC	Nov. 1973	. Glaire très abondante Spermatozoïdes immobiles
- FCS	Janv. 1974	
- Trait.^{t} de l'hypophasie utérine (Oestradiol retard, Progestérone retard).		

2)- Mari :

- Spermogramme Juin 1973 - Normal
- Spermogramme Déc. 1973 - Subnormal

B)- Conclusion.

Grossesse suivie d'une F.-C. le 8 Janvier 1974.

Cette femme présente donc un utérus unicorne G. et une insuffisance lutéale.

VI - TRAITEMENT PAR CLOMID + ETHINYL-OESTRADIOL.

A)- Résultats.

- A eu des courbes diphasiques : . Septembre 1974
  . Octobre 1974
- Dosages hormonaux : . 2 Décembre 1974 :
  - Oestro. : 11 mcg/24 h.
  - PG : 0,5 mg/24 h.
  - 17 CS : 9,2 mg/24 h.

Echec du traitement.

- Represcription Clomid : . 12 Décembre 1974
  . Ovulation le 25 Février 1975
- Dosages hormonaux :

7ème semaine, le 28-3-1975 : . PG : 10 mg/24 h.
. Phénolstéroïdes : 55 mcg/24 h.
. 17 CS : 13,5 mg/24 h.

B)- Conclusion.

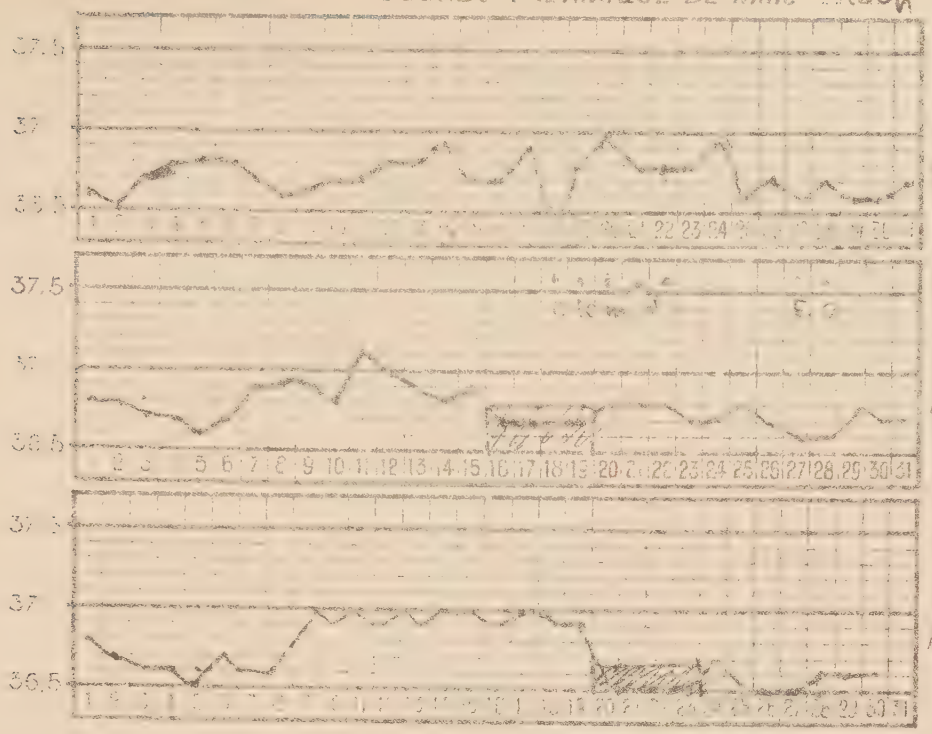
Stérilité primaire de 18 mois avec utérus unicorne et insuffisance lutéale.

Echec d'un premier traitement Clomid + E.O.

Grossesse obtenue par une deuxième prescription de Clomid + E.O..

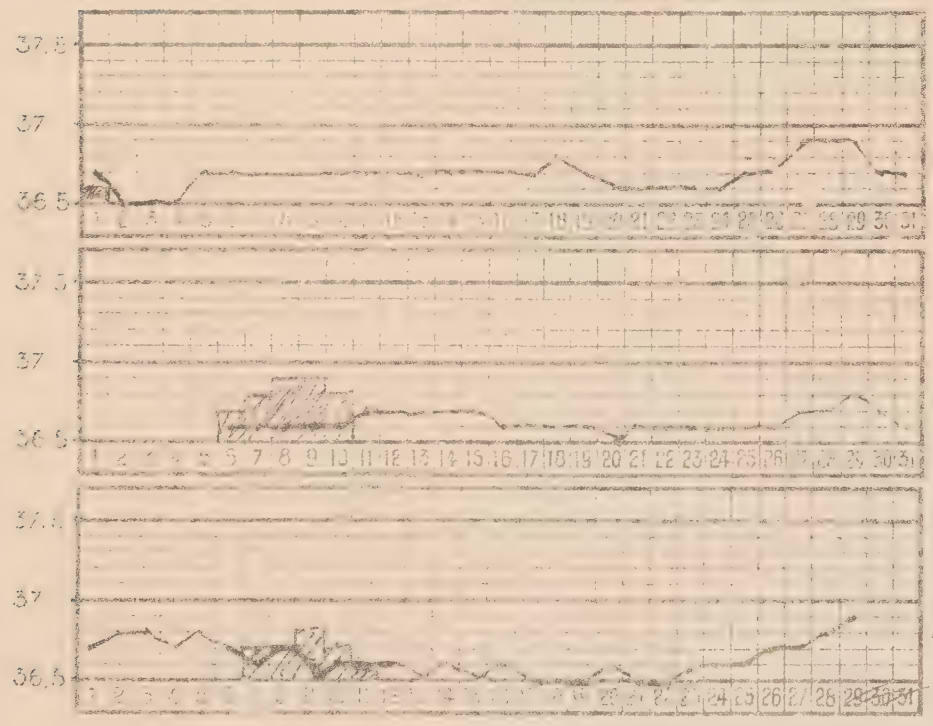
o
o o

Dr COHEN — COURBE THERMIQUE DE Mme Mah



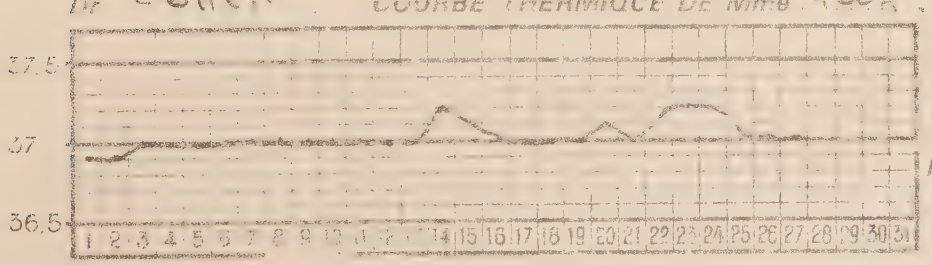
Modèles du Dr S. Gelier - Breveté S.G.D.G.

Dr COHEN — COURBE THERMIQUE DE Mme Mah



Modèles du Dr S. Gelier - Breveté S.G.D.G.

Dr COHEN — COURBE THERMIQUE DE Mme Mah



I - OBSERVATION : Mme GIL...

II - AGE : 32 ans

III - EST VENUE CONSULTER pour stérilité primaire (traitée depuis Octobre 1972).

IV - ANTECEDENTS :

- Médicaux : RAS
- Chirurgicaux : RAS
- Gynécologiques :
  - . Réglée à 12 ans
  - . Cycles de 28 à 32 jours
  - . Affections gynécologiques : RAS
  - . Obstétricaux :
    - Grossesse : 0
    - F.-C. : 0
  - . Histoire : a pris Stédiril pendant 8 mois depuis Janvier 1972.

V - BILAN AVANT LE TRAITEMENT PAR CLOMID.

A)-	Dates	Résultats
Femme :		
. HSG	Oct. 1972	. Polypes ...) Curetage
. B.E.	Janv. 1974	. Déséquilibre hormonal très léger
. Insufflation	25-4-1974	. Bon passage
. Test de Hühner	30-4-1974	. Bonne pénétration et bonne survie des spermatozoïdes
. Coelioscopie	Juin 1974	. Utérus, trompes, ovaires normaux
		. B.O. : faible capital folliculaire
. A pris de l'HCG à 5.000 u.	en 1972	. N'est pas enceinte
Mari :		
. Spermogramme	Mars 1973	. Normal

B)- Conclusion.

Le bilan est normal, mais la B.O. montre un faible capital folliculaire.

VI - TRAITEMENT PAR CLOMID + E.O.

- D.R. : 19-8-1974 Clomid du 3e au 7e jour) Décalage
  E.O. : 13e et 14e jours) le 19e jour (6-9-1974), puis règles le 18-9.
- D.R. : 16-11-1974 Clomid du 5e au 9e jour) 27-9 :
  E.O. : 12e et 13e jours) TPC bons
- ESF : 10-9-1974
  . PG : 12,5 mg/24 h.
  . PGT : 2 mg/24 h.
  . Oestriol : 75 mg/24 h.
  . Oestrone-oestradiol : 50 mcg/24 h.
  . Androstérone + E : 2,2 mg/24 h.
  . 17O corticoïdes : 0,7 mg/24 h.
  .....) Hyperlutéinisme global.

A)- Résultats :

- Décalage le 19e jour du cycle où le traitement a été effectué.
- Décalage le 17e jour du cycle suivant.

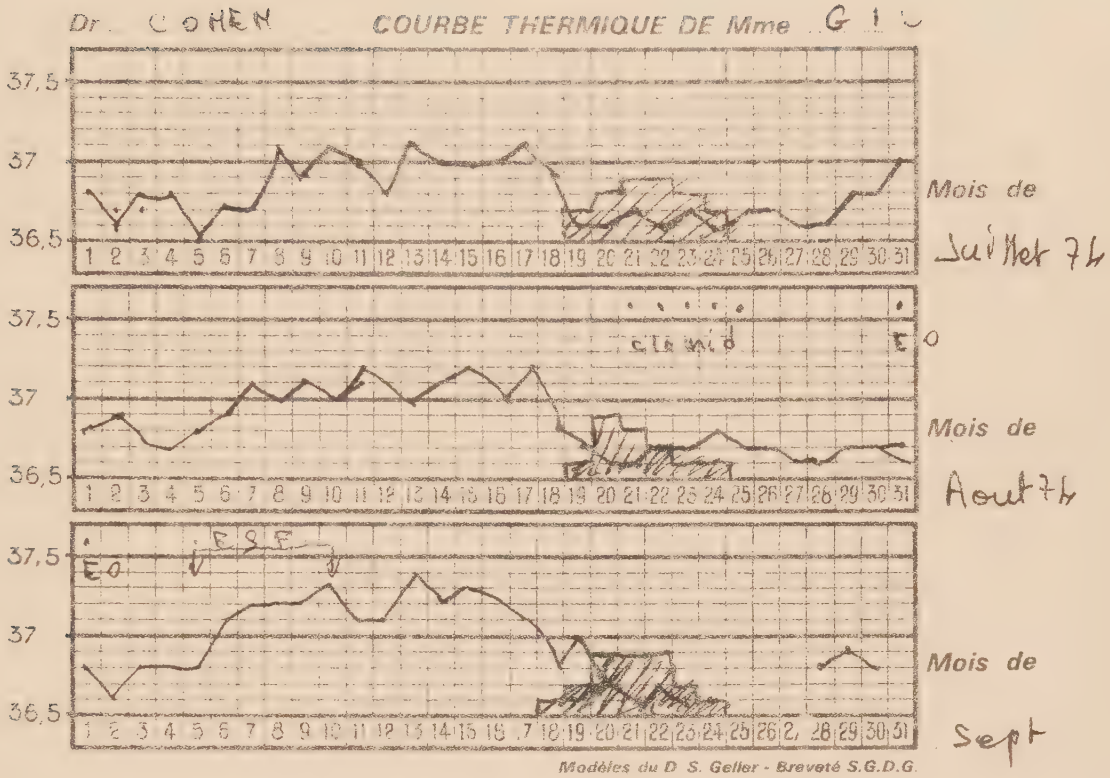
B)- Conclusion :

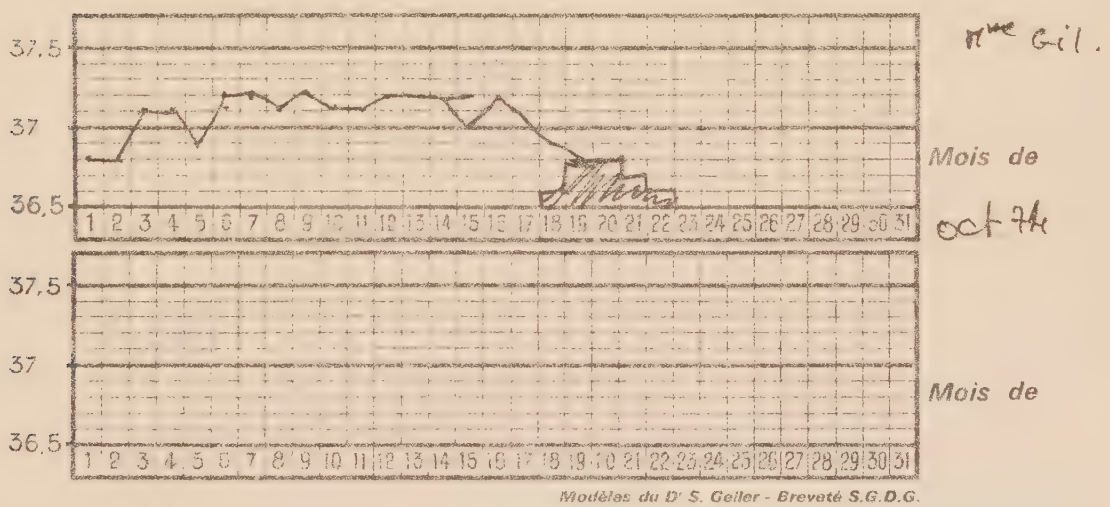
Stérilité primaire de 2 ans.

Obtention d'une ovulation et d'un corps jaune normal après Clomid + E.O..

Pas de grossesse.

o
o o


Dr. COHEN
COURBE THERMIQUE DE Mme G
37,5
37
36,5
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
Mois de
Juillet 74
Mois de
Août 74
E S E
Mois de
Sept
Modèles du D S. Geller - Breveté S.G.D.G.


Mme Gil.
37,5
37
36,5
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
Mois de
oct 74
Mois de
Modèles du Dr S. Geller - Breveté S.G.D.G.

I - OBSERVATION : Mme MEU...

II - AGE : 27 ans

III - EST VENUE CONSULTER pour stérilité primaire, en Septembre 1974 (tentative de grossesse 2 ans auparavant).

IV - ANTECEDENTS :

- Médicaux : primo-infection à 12 ans.
- Chirurgicaux : électrocoagulation du col en Février 1973.
- Gynécologiques :
  - . Réglée à 12 ans.
  - . Cycle de 24 jours avant contraception orale.
  - . Troubles des règles : après arrêt contraceptif oral.
  - . Cycles très courts, pas d'ovulation.
  - . Affection gynécologique : cervicite.
- Obstétricaux :
  - . Grossesse : 0
  - . F.-C. : 0
- Histoire : A pris Ovulène, puis Stédiril pendant 21 mois, depuis Août 1970 jusqu'à Mai 1972. Retour des règles deux mois après. Cycles courts, pas d'ovulation.

V - BILAN AVANT LE TRAITEMENT PAR CLOMID.

A)- Femme :	Dates	Résultats
- HSG	Septembre 1973	. Absence d'opacification de la trompe droite. Passage limite à G.
- B.E.	Novembre 1973 (au 23e jour)	. Endomètre peu épais à un stade prolifératif folliculinique ne correspondant pas à la date du cycle (23e jour). L'ovulation n'a pas eu lieu.

- Courbe température	Sept....) Déc. 1973	. Une ovulation le cycle après HSG . Autres cycles anovulatoires
- Traitement avec gonadosérique, puis HSG	Janv. et Fév. 1974	. Ovulation en Mars ?
- Coelioscopie	Oct. 1974	. Un utérus normal, 2 trompes normales et pavillon libre, 2 ovaires blanc nacré sans follicules ni corps jaune
- B.O.	Oct. 1974	. Dystrophie ovarienne bilatérale.
- Courbe température	Nov. 1974	. Décalage thermique après la coelio., petit saignement d'ovulation.

B)- Mari :

- Spermogramme	Sept. 1973	. NOrmal

C)- Conclusion.

L'HSG montre un passage limite à gauche. Les ovulations sont très rares et ont lieu après l'HSG ou la coelio.

La B.O. montre une dystrophie ovarienne bilatérale.

VI - TRAITEMENT PAR CLOMID + E.O.-

A)-	Dates	Résultats
- Courbe température	Janv. 1975	. Décalage thermique . PG : 4,5 mg/24 h. . PGT : 2,5 mg/24 h. . Phénolstér.: 75 mcg/24 h. . 17 CS : 11 mg/24 h.
- TPC	20 Fév. 1975	. 0 spermatozoïdes
- Test de Hühner	27 Fév. 1975	. Présence de nombreux spermatozoïdes immobiles.

B)- Conclusion.

Stérilité Primaire de 2 ans. Bon résultat du traitement par Clomid + E.O. sur le plan de la courbe thermique et des dosages hormonaux.

Pas de grossesse.

o
o o

I - OBSERVATION : Mme WA...

II - AGE : 18 ans.

III - EST VENUE CONSULTER pour aménorrhée primo-secondaire (Mars 1974), P.R. à 15 ans, aucune règle ensuite.

IV - ANTECEDENTS

- Médicaux : RAS
- Chirurgicaux : RAS
- Gynécologiques :
  . Réglée à 15 ans, 15-11-1971 ; aucune règle depuis.
- Obstétricaux :
  . Grossesse : 0
  . F.-C. : 0

V - BILAN AVANT TRAITEMENT PAR CLOMID

A)-	Dates	Résultats
- D.H.	18-3-1974	. P.G. : 1,5 mg/24 h.
		. Phénolstér. : 15 mcg/24 h.
		. 17-C.S. : 10 mg/24 h.
		. GU (LH) : 40 U.I./24 h.
- Selle turcique	Avr.1974	. Normale
- Coelio.	18-9-74	. Utérus normal
		. 2 trompes normales
		. 2 ovaires typiques de Stein-Leventhal
- B.O.	18-9-74	. Sclérose de la corticale ovarienne bilatéral.
		Capital folliculaire faible.
		. A.G. : suspicion d'un follicule en voie de maturation ou d'un C.J. débutant.
- Courbe de température		. Monophasique.

B)- Conclusion.

Nous sommes en présence d'une insuffisance oestrogénique, ovaires type Stein-Leventhal.

VI - TRAITEMENT PAR CLOMID + E.O.-

A)-

		Résultats
- D.R. : 8-1-1975	Clomid : 2 cp. du 3e au 7e jour E.O. les 13e et 14e jours (50)	. Ovulation le 3-2-1975
- D.R. : 24-2-1975		. Pas d'ovulation en Mars.

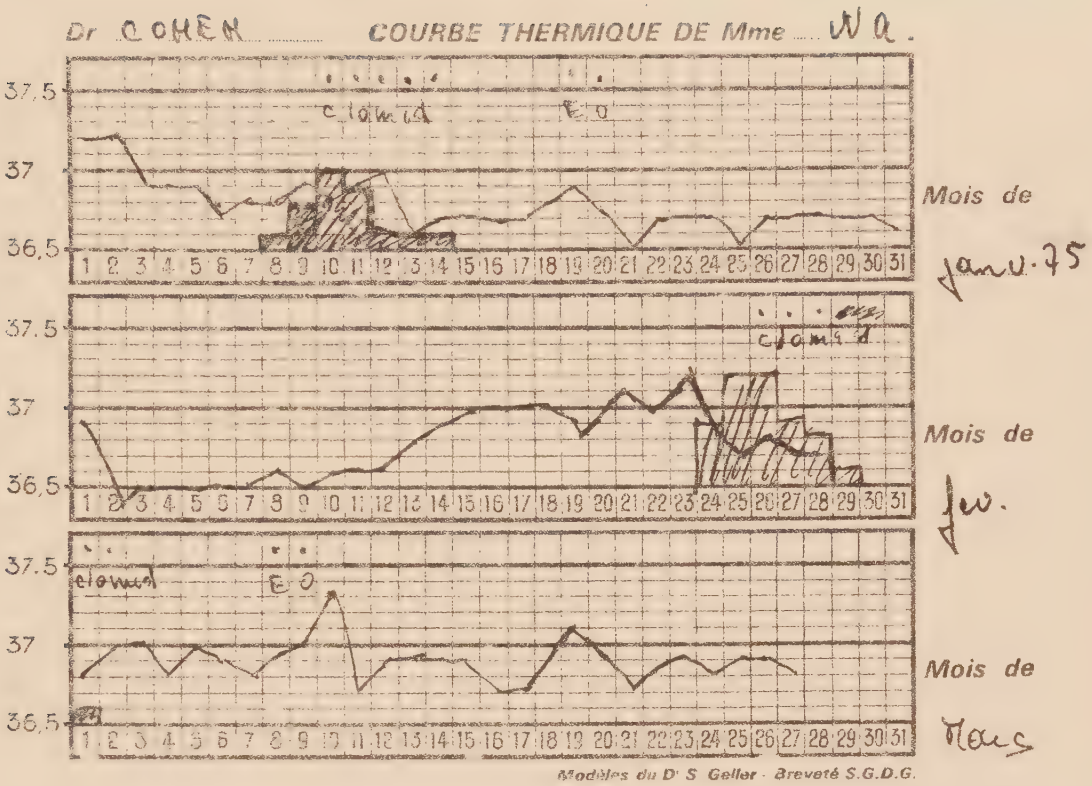
B)- Conclusion.

Aménorrhée psychogène depuis 3 ans, à l'âge de 18 ans.

Grossesse non désirée.

Guérison de l'aménorrhée et cycle ovulatoire sous Clomid + Ethinyl-oestradiol.

o
o o


Dr COHEN
COURBE THERMIQUE DE Mme W Q.
37,5
37
36,5
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
clomid
E.O
Mois de
janv. 75
clomid
Mois de
fev.
clomid
E.O
Mois de
Mars
Modèles du Dr S Geller - Breveté S.G.D.G.

I - OBSERVATION : Mme SCH...

II - AGE : 25 ans.

III - EST VENUE CONSULTER pour stérilité primaire (mariée depuis 4 ans).

IV - ANTECEDENTS :

- Médicaux : RAS
- Chirurgicaux : intervention pour kyste de l'ovaire droit en Mai 1974.
- Gynécologiques :
  - . Réglée à 15 ans 1/2
  - . Cycle de 28 à 50 jours.
- Obstétricaux :
  - . Grossesse : 0
  - . F.C. : 0

V - BILAN AVANT LE TRAITEMENT PAR CLOMID + E.O.-

A)-

a)- Femme :

	Dates	Résultats
- Courbe température	Février 1975	. Monophasique
- HSG	Février 1975	. Bon passage, bon brassage
- D.H.	1974	. P.G. : 0,60 mg/24 h. . Folliculine : 15 mcg/24 h.

b)- Mari :

- Spermogramme	Avril 1974	. 12 M/ml
- Varicocèle modérée bilatérale		
- Spermogramme	Avril 1975	. Oligospermie relative . Mobilité satisfaisante . Morphologie normale.

B)- Conclusion.

Cette femme présente une anovulation et les chances de grossesse sont diminuées par l'oligospermie relative du mari.

VI - TRAITEMENT PAR CLOMID + E.O.-

A)-

	Dates	Résultats
- Courbe température	Mars 1975	. Décalage le jour de l'arrêt de la prise E.O.
	Avril 1975	. 8 jours après arrêt
- T.P.C.	Mars 1975	. 0 spermatozoïde
- Dosage Hl	Mars 75	. 0 spermatozoïde
		. PG : 0,5 mg/24 h.
		. PGT : 0,2 mg/24 h.
		. Phénolstéroïdes : 25 mcg/24 h.
		. 17-CS, 6 mg/24 h.

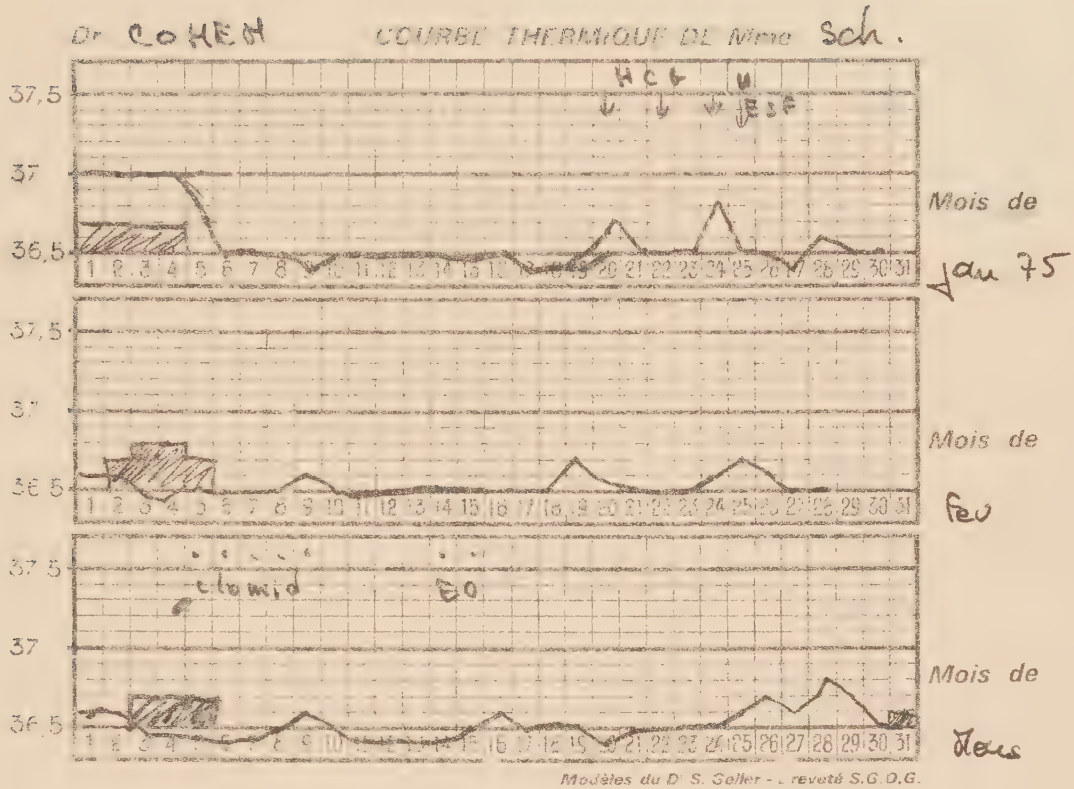
B)- Conclusion :

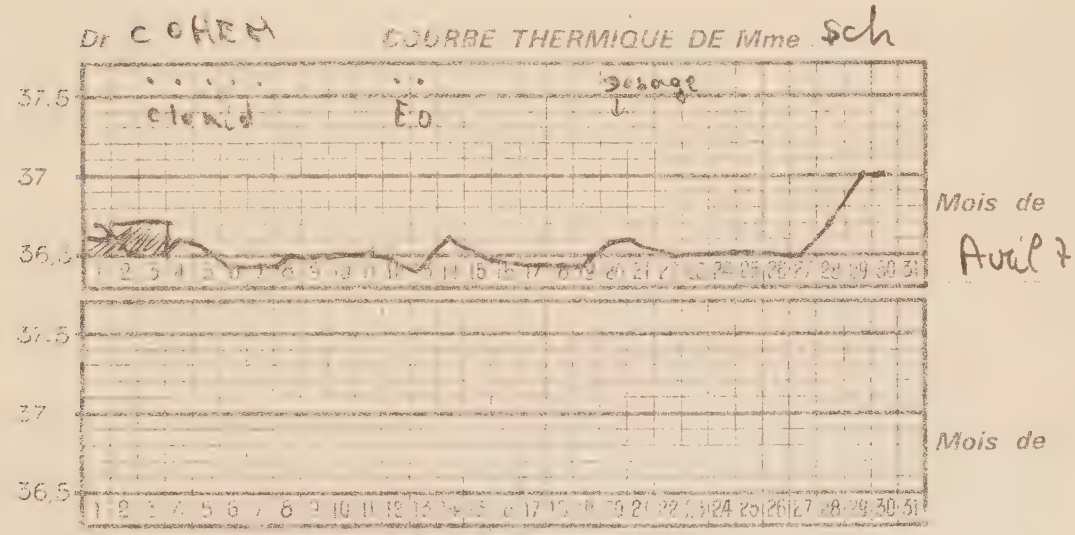
Stérilité primaire depuis 4 ans avec cycle anovulatoire.

Traitement par Clomid + E.O. entraînant une courbe diphasique, mais persistance d'une insuffisance de corps jaune.

Pas de grossesse.

o
o o


Dr COHEN
COURBE THERMIQUE DE Mme Sch.
HCG
RSF
37,5
37
36,5
Mois de
Jan 75
Mois de
Fev
clomid
E.O.
Mois de
Mars
Modèles du Dr S. Geller - déposé S.G.D.G.


Dr COHEN
COURBE THERMIQUE DE Mme Sch
clomid
E.O.
Dosage
37,5
37
36,5
Mois de
Avril 75
Mois de

RESULTATS PRELIMINAIRES
DU TRAITEMENT PAR CLOMID + ETHINYL-OESTRADIOL

Sur 9 stérilités primaires ou secondaires et une aménorrhée primo-secondaire, nous avons obtenu, à l'Hôpital de Sèvres :

	OVULATION	GROSSESSE
9 stérilités primaires ou secondaires	8 (88 %)	5 (55 %)
1 aménorrhée primo-secondaire	1	Grossesse non désirée

- V -

DISCUSSION

DISCUSSION DES RESULTATS

I/-

A)- Dans les cas étudiés, l'ancienneté de la stérilité varie de 6 mois (Mme VIN..) à 11 ans (Mme DUT..).

Cependant, les femmes qui ont accouché avaient une stérilité < 1 an 1/2.

Sur les 9 femmes stériles, 2 ont fait une fausse-couche avant le traitement par Clomid + Ethinyl-oestradiol (Mme AUG. : aberration chromosomique, et Mme MAH. : hypophasie utérine), et une (Mme VIN.) a eu une grossesse sous Clomid avant sa stérilité secondaire.

B)- Les traitements essayés auparavant sont variables selon les patientes :

- Mme BRU. a eu du Néopergonal,
  puis HCG 5.000
  et enfin HCG 10.000,

sans succès au point de vue grossesse.

- Mmes AUG., NEZ. et WA. n'ont pas eu de traitement avant Clomid + Ethinyl-oestradiol (Mme WA. = B.O. ?).

- Mme VIN. a eu du Clomid utilisé isolément, ce qui lui a permis d'avoir une grossesse. Mais, lors de sa stérilité secondaire à la prise d'oestro-progestatif, elle obtint une grossesse par Clomid + Ethinyl-oestradiol.

- Mme DUT. a eu du Clomid + HCG sans succès au point de vue grossesse.

- Mme GIL. a eu de l'HCG + Lutéran 5 sans succès au point de vue grossesse.

- Mme MEU... a eu des gonado-sériques + HCG sans succès au point de vue grossesse.

- Mme MAH... a eu de l'Oestradiol retard et de la Progestérone retard pour pallier à son hypophasie utérine.

Cette patiente a quand même fait une fausse-couche.

II/- Par ailleurs, nous avons noté que le décalage thermique survenait quelques jours après l'arrêt de la prise d'Ethinyl-oestradiol, plus exactement :

- Mme SCH... a ovulé le jour de l'arrêt de la prise.
- Mme BRU... a ovulé le lendemain.
- Mme AUG..., 2 jours après.
- Mmes VIN... et GIL... ont ovulé 4 jours après.
- Mme SCH... a ovulé 8 jours après (lors d'une deuxième cure).
- Mmes MAH... et WA..., 11 jours après.
- Mme MAH... (à la suite d'une deuxième cure) et Mme NEZ.. ont évolué lors du cycle suivant.

Conclusion :

Le délai traitement-ovulation est très variable, de 1 à 11 jours, avec une moyenne de 4 jours.

- VI -

CONCLUSION

- VI -

C O N C L U S I O N

Ainsi, comme nous l'avons vu précédemment, il est apparu à de nombreux auteurs que plusieurs facteurs expliquaient le désaccord entre le taux d'ovulation apparente et le nombre de grossesses plus restreint.

Cela est dû en particulier à la glaire cervicale trop pauvre par action anti-oestrogénique du Clomid. Les oestrogènes ont donc été utilisés pour entraîner un changement physico-chimique de la glaire et favoriser ainsi la pénétration des spermatozoïdes.

Parmi tous les oestrogènes associés au Clomid, il semble que l'Ethinyl-oestradiol donne les meilleurs résultats.

Les premiers cas observés à l'Hôpital de Sèvres paraissent très encourageants, puisque l'on obtient 5 grossesses sur 9 cas.

Il semble que l'ovulation survienne en moyenne 3 à 4 jours après l'arrêt de la prise de l'Ethinyl-oestradiol, dans le cas où une grossesse est survenue.

Nous envisageons donc, dorénavant, d'administrer l'Ethinyl-oestradiol les 10ème et 11ème jours, plutôt que les 12ème et 13ème jours, dans le but de respecter la séquence physiologique d'un cycle de 28 jours.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ARCANGELI O.A., FIGUEROA CASAS - XII° Congreso Argentino, 1967, de Obstetricio y Ginecologio, Buenos-Aires, 11 : 802, 1967.

2 - PILDES R.B.- Amer. J. Obst. Gynec. 91 : 466, 1965.

3 - FIGUEROA CASAS P.R., ARCHANGELI D.A.- Effects of Clomiphene citrate upon parameters of ovulation on patients selectively operated upon during long administration.- Am. J. Obst. Gynecol. 106 : 828-832, 1970.

4 - JONES G.S., MAFFEZZOLI R.D., STROTT C.A. et al.- Pathophysiology of reproductive failure after Clomiphene induced ovulation.- Am. J. Obst. Gynecol. 108 : 847, 1970.

5 - WHITELAW M.J., CALMAN C.F., GRAMS C.R.- The significance of the high ovulation rate versus. The low pregnancy rate with Clomid.- J. Obst. Gynecol. 107 : 865-877, 1970.

6 - MASTROIANNI J.Jr. and ROSSEAU C.H.- Amer. J. Obstet. Gynec. 93 : 416, 1965.

7 - MARGULIES L.C.- Obst. Gynec. 24 : 416, 1964.

8 - GELLER S. , AYME Y. et NOEL M.- Potentialisation par le Clomid de la réponse ovarienne à la stimulation gonadotrophique.- Bull. Soc. Gyn. (sous presse).

9 - IGARASHI M., IBUKI Y., KUBO and coll.- Am. Gyn. Obst., 1967, 97, 120.

10 - JAYLE M.F., SHOLLER R., MAUVAIS-JARVIS P., SZPER M.- Clin. Chim. Act., 1962, 7, 322.

11 - BELAISH J.- Gynécologie pratique, 1969, n° 4, p. 267.

12 - BERNARD I.- Gaz. Méd. France, 1970, n° 28, p. 6005.

13 - DE MORAES, RUEHSEN M.D. et all.- Am. J. Obst. Gynec., 1969, 103, 1059.

14 - GELLER S. et SHOLLER R.- Potentialisation par le Clomiphène de la réponse ovarienne à HCG. Application au traitement de l'insuffisance lutéale.- Ann. Endoc. (Paris), T. 32, n° 6, Nov.-Déc. 1971.

15 - PASQUIER F. et PALMER R.- Bull. Féd. Gynéco. Obstét. Langue Française, 1969, 21 (4), 399-409.

16 - KOSIMA A. et coll.- Clinical studies on the mechanism of ovulation induction by Clomiphene Citrate. Report III.- J. Jap. Soc. Obstet. Gynec., 1970 (22), 8,9,10.

17 - INSLER, ZAKUT and SERR - Cycle pattern and pregnancy rate following combined Clomiphene-Estrogen therapy.- Obstet. and Gynecol., vol. 41, n° 4, April 1973.

18 - ELSTEIN M., POLLARD A.C.- Proteins of cervical mucus.- Nature (Lond.), 219 : 612-613, 1968.

19 - MAC DONALD R.R.- Cyclic changes in cervical mucus.- J. Obstet. Gynec. Br. Commonw., 76 : 1090-1099, 1969.

20 - MAC DONALD R.R., LUMLEY I.B.- Endocervical pH measured in vivo through the normal menstrual cycle.- Obstet. Gynecol. 35 : 202-206, 1970.

21 - ODEBLAD E.- Types of human cervical secretion.- Acta Europea Fertilita 1 : 99-114, 1969.

22 - SINGER A., REID B.L.- Effect of the oral contraceptive steroids on the ultrastructure of human cervical mucul. A preliminary communication.- J. Reprod. Fertil. 23 : 249-255, 1970.

23 - INSLER V., MELMED H., EDEN E. and al.- Comparison of various methods used in monitoring gonadotropic therapy. Clinical application of human gonadotropins.- Edited by G. Bettendorf, V. Insler, Stuttgart, George Thieme Verlag, 1970, pp. 87-102.

24 - FRANCHIMONT P., VAN CAUWENBERGE J.R., DEPAS E. et GASPARD U.- Modulation de la réponse gonadotrope à l'injection de LH-RH par l'équilibre endocrinien.- Tiré à part, 1974.

25 - MILLET D., FRANCHIMONT P., HAYEK G., THEVENET M., NETTER A.- FSH et LH plasmatiques dans les aménorrhées neuro-pituitaires. Etude statique, effets dynamiques des oestrogènes.- Annales d'Endocrino. Paris, 1973, Tome 34, N° 2, pp. 93 à 106.

26 - YEN S.S.C. et TSAI C.C.- Acute gonadotropin release induced by exogenous Estradiol during the mid follicular phase of the menstrual cycle.- J. Clin. Endoc. Metab., 1972 (34), 298.

27 - POLIAK A., JOSEPH J., SMITH M.D. and al.- Clinical evaluation of clomiphene : clomiphene and human chorionic gonadotropin, and clomiphene, human chorionic gonadotropin and estrogens in anovulatory cycle.- Fertility and Sterility, vol. 24, n° 12, Dec. 1973.

28 - Table ronde sur les données récentes de la stérilité.- Cahiers de Médecine, Tome 14, N° 5, 1973.

29 - MITSUNORI SEKI M.D., CHOSHIN TAJIMA M.D. and all.- Effect of Quinestrol administred with Clomiphene citrate one serum follicle. Stimulating hormone and luteinizing hormone and on other clinical finding.- Am. J. Obstet. Gynecol., vol. 116, n° 3, June 1, 1973.

30 - COHEN M.R. - Int. J. Fertil. 12 : 255, 1967.

31 - SHARF M., GRAFF G. and KUZMINSKY T.- Obstet., Gynecol. 37 : 261, 1971.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Pr. le Président de l'Université,
Le Vice-Président,

Professeur J.-P. ETIENNE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine Bicêtre,

M. le Professeur ETIENNE

Le Président de la thèse,

M. le Professeur Jean LEVY.